

Aus der Universitäts-Frauenklinik der
Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
Direktor: Prof. Dr. med. K. Thomsen

Fermentbestimmungen der transaminasen
(GOT, GPT) und dehydrogenasen (LDH, MDH)
in der Muskulatur des Uterus und des
Pectoralis Major

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Jehuda Joseph Steinbach
geb. Vercelli/Italien

Mainz 1965

1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554814_0018

Aus der Universitäts-Frauenklinik der
Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
Direktor: Prof. Dr. med. K. Thomsen

Fermentbestimmungen der transaminasen
(GOT, GPT) und dehydrogenasen (LDH, MDH)
in der Muskulatur des Uterus und des
Pectoralis Major

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Jehuda Joseph Steinbach

geb. Vercelli/Italien

Mainz 1965

Am der Universitäts-Frauenklinik der
Johannes-Gutenberg-Universität zu Mainz
Direktor: Prof. Dr. med. K. Thomsen



Dekan : Prof. Dr. med. Borneff
Referent: Prof. Dr. med. G. Stark
Korreferent: Prof. Dr. med. K. Thomsen

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Juni 1966

INHALTSANGABE

	<u>Seite</u>
I. Einleitung und Aufgabestellung	1 - 3
II. Stand der Frage	4 - 35
1. Allgemeines über die untersuchten Enzyme	4 - 8
2. Gewebeuntersuchungen und Enzymmuster verschiedener Gewebe	8 - 18
3. Zur Frage der Entstehung und Elimination der Serumfermente	18 - 25
4. Fermentuntersuchungen in der Frauenheilkunde	25 - 35
a. Serum-Fermentuntersuchungen in der Geburtshilfe	
b. Serum-Fermentuntersuchungen in der Gynäkologie	
c. Fermentuntersuchungen im menschlichen Uterus	
III. Eigene Untersuchungen	36 - 70
1. Untersuchungsmaterial	36 - 37
2. Methodik	38 - 41
3. Statistische Berechnung	42 - 43
4. Durchführung der Untersuchungen	44 - 50
5. Ergebnisse	51 - 60
6. Diskussion der Ergebnisse	61 - 69
7. Zusammenfassung	70
IV. Literaturverzeichnis	71 - 87
V. Lebenslauf	88

I. EINLEITUNG UND AUFGABESTELLUNG

Mit der Erkennung der Fermentwirkung durch den schwedischen Chemiker J.J. BERZELIUS im Jahre 1836 wurde der Grundstein zu dem heute verzweigten Fach der Biochemie der Enzymlehre gelegt.

Es waren die von Urzeiten wohlbekannten Reaktionen der Fäulnis und Gährung, die die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich zogen. Ferment war ja ursprünglich der Name für das unbekannte Agens, das die Gährung verursacht. Es kam zunächst die Erkenntnis, daß an diesen Vorgängen lebende Organismen teilnehmen und erst später erkannte BUCHNER (1897), daß diese Wirkung auf Stoffe beruht, die von der Zelle abgegrenzt werden können.

In den folgenden Jahren befaßten sich mehrere Forscher mit den Fragen der Umgrenzung und Definierung der Fermentwirkung, der Forschung der vorhandenen Fermente, der wechselseitigen Beziehung zwischen Fermenten und Stoffwechsel, insbesondere: Fermente und biologische Oxydationen, Tricarbonsäurezyklus und Phosphorylierung, die Reindarstellung der Fermente und die Hemmung und Förderung der Fermentwirkung.

Mit der Erkennung der diagnostischen Möglichkeiten der Fermentuntersuchungen im Serum ist die Enzymologie in den Vordergrund der Biochemieforschung gerückt.

In dieser Arbeit werden nachstehende Abkürzungen benutzt,

ALD	-	Aldolase
BE	-	Bücher-Einheiten
DPN	-	Diphospho-Pyridinnucleotid
DPNH	-	Hydriertes DPN
ENO	-	Enolase
GAPDH	-	Glycerinaldehydphosphat-Dehydrogenase
GSDH	-	Glutamat-Dehydrogenase
GPT	-	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GOT	-	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
HK	-	Hexokinase
IDH	-	Isocitratdehydrogenase
IE	-	Internationale-Einheiten
KG	-	α -Ketoglutarat
LDH	-	Lactatdehydrogenase
MDH	-	Malatdehydrogenase
MG	-	Molekulargewicht
PK	-	6-Phosphokinase
WE	-	Wróblewski-Einheiten
ZF	-	Zwischenferment (Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase)

Es waren 1954 die Arbeiten von LA DUE, WROBLEWSKI und KARMEN (102), die über einen außerordentlichen Aktivitätsanstieg der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) im Serum nach einem transmuralem Herzinfarkt sowie bei Hepatitis berichteten und die eine Flut von Arbeiten auf diesem Gebiet nach sich zogen. Es sind bereits in den letzten Jahren hunderte von Arbeiten über die Fermente im Serum bei den verschiedensten Krankheitsbildern geschrieben worden.

Es wurde auch bald erkannt, daß eine Beziehung zwischen Zellschädigung und Erhöhung der Serumenzyme besteht. Diese Beziehungen zu klären, diente an erster Stelle der Erforschung von Enzymmustern verschiedener Gewebe.

Es war die Aufgabe dieser Arbeit, die Aktivitäten der Lactat-Dehydrogenase (LDH), Malat-Dehydrogenase (MDH), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) in der glatten Muskulatur des Uterus sowie der quergestreiften Muskulatur des Musculus pectoralis major zu bestimmen.

II. STAND DER FRAGE

1.) Allgemeines über die untersuchten Enzyme.

Zur Geschichte

a) Die Transaminasen

NEUBAUER (131) und KNOOP (91) wiesen 1909 nach, daß ein Umaminierungsvorgang zwischen Ketosäuren und Aminosäuren im Organismus stattfindet.

NEEDHAM (128) konnte 1930 beobachten, daß bei Glutaminsäure aus Muskelbrei die Aminogruppe abgespalten wird, ohne daß dabei Ammoniak, Harnstoff oder Harnsäure gebildet wird. Dieses wird auf ein damals noch unbekanntes Zwischenprodukt des intermediären Stoffwechsel übertragen.

BRAUNSTEIN u. KRITZLMANN (18) konnten 1937 den Mechanismus der reversiblen Umaminierung klären. Den Ausdruck Transaminasen führte 1942 COHEN (30) ein. Im menschlichen Serum und Gewebe konnten die Transaminasen GPT und GOT nachgewiesen werden (102, 195, 194, 197). Die Reindarstellung der Transaminasen gelang bis jetzt noch nicht.

b) Die Dehydrogenasen

Die erste Beschreibung der LDH geht auf LEYERHOF (122) zurück, der ein Ferment in der Muskulatur beschrieb, das bei Anwesenheit eines wasserstoffacceptors Lactat dehydriert und Pyruvat hydriert. 1952 konnte NEILANDS (119 u. 190) zeigen, daß Herzmuskel-LDH nicht homogen in der Elektrophorese erscheint. Die Reindarstellung der LDH als kristallisiertes Protein gelang BLISSMERZ u. Mitarb. (9).

1957 konnten WIELAND u. PFLEIDERER (187) zeigen, daß LDH aus verschiedenen Tierorganen sich in der Elektrophorese in 5-6 charakteristischen Banden aufteilt.

Den Begriff der ^{enz.} Isozyme (Enzyme gleicher katalytischer Funktion und heterogenem Bau) führten MARKET u. MOLLER (116) ein.

Die Beschreibung der MDH geht auf THUNBERG (175) und BATELLI u. STERN (8) 1910 zurück. 1942 konnte STRAUB (zit. n. 14) MDH in reiner Form aus Schweineherz isolieren. Der Isozymcharakter der MDH, der mit der LDH sehr ähnlich ist, konnten VESELL u. BEARN (178) zeigen.

Zur Chemie- und Stoffwechselbedeutung

a) Die Transaminasen

Die Enzyme GPT und GOT gehören in die Hauptgruppe der Transferasen. Sie übertragen die Aminogruppen von Aminosäuren auf α -Ketosäuren nach den folgenden Formeln.

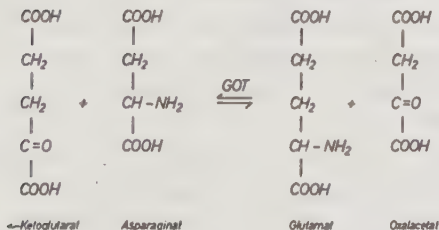


Abb.: 1

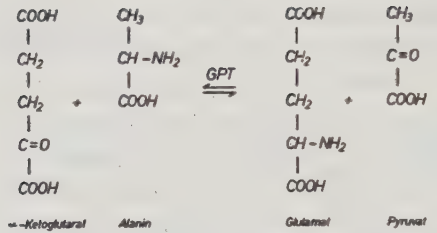


Abb.: 2

Diese Enzyme nehmen eine Schlüsselstellung zwischen dem Aminosäurenstoffwechsel und dem Zitronensäurenzyklus ein, da sie eine reversible Umwandlung der α -Ketosäuren - die über den Zitronensäurenzyklus abgebaut werden - in Aminosäuren - die als Grundelement des Eiweißstoffwechsels dienen - ermöglichen.

b) Die Dehydrogenasen

Die Enzyme LDH und MDH gehören in die Hauptgruppe der Oxydoreduktasen. Sie übertragen Elektronen oder Wasserstoff von einem Substrat auf das andere und katalysieren die folgenden Reaktionen.

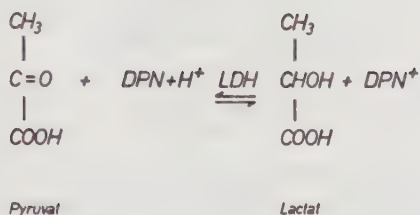


Abb.: 3

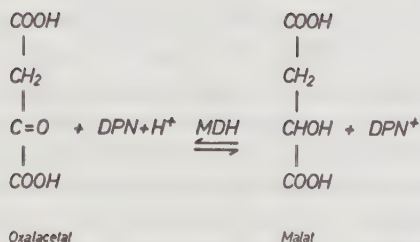


Abb.: 4

Die LDH ist ein Enzym der anaeroben Glykolyse.
 Die MDH ist ein Enzym des Zitronensäurezyklus.
 Die weiteren Zusammenhänge können aus dem
 folgenden Schema ersehen werden. (Abb.: 5)

qualitative und quantitative Bestimmung des Enzymgehaltes verschiedener Gewebe wird der Versuch unternommen, einen tieferen Einblick in die Lebensvorgänge zu gewinnen.

Es haben sich praktisch bis jetzt zwei Hauptwege dieser Forschung differenziert.

- a) Die Bestimmung der Enzymmuster verschiedener Gewebe.
- b) Die Differenzierung von Enzymen gleicher katalytischer Funktionen nach ihrer Herkunft.

Zu a)

Durch die Aufstellung von Enzymmustern verschiedener Gewebe ist ein Versuch unternommen, mit der uns zur Verfügung stehenden Methode ein grobes Bild der katalytischen Funktion in dem lebenden Gewebe zu gewinnen. Genannte Untersuchungen, die uns nur ein grobes Bild über diese Vorgänge vermitteln können, dienen an erster Stelle der Koordinierung der Enzymveränderung im Serum.

Durch die Erforschung der organspezifischen Enzyme ist bei ihrem pathologischen Vorkommen im Plasma manchmal eine Möglichkeit gegeben, Rückschlüsse über die betreffenden Organe zu ziehen, aus denen sie stammen. Es sind Enzyme, die in einem einzigen oder nur in wenigen Organen vorkommen. Die Spezifität dieser Enzyme kann sehr weitgehend sein. Es sei erwähnt, die saure Plasmaphosphatase bei Prostatacarcinom (GUTMAN 62) und die Urin- und Plasmahyperfermentämie der Diastase bei Pankreas- und Speicheldrüsenerkrankungen (WOHLGEMUTH 193).

In der Mehrzahl jedoch sind die gefundenen Enzyme

nur relativ spezifisch und ihre Aktivität erhöht sich im Serum bei Erkrankungen verschiedener Organe. Aber auch die Aktivität von Enzymen mit relativ hoher Organspezifität kann gelegentlich bei Erkrankung verschiedener Organe ansteigen, was die Zuverlässigkeit ihrer Bestimmung im Serum natürlich herabsetzt. Als Beispiel dafür sei angeführt, die leber-spezifische Sorbitdehydrogenase, die auch gelegentlich bei Herzinfarkt mit ansteigt, oder die muskel-spezifische Kreatinphosphokinase, die sowohl bei Schädigung des Herzen sowie auch durch Schädigung von quergestreifter Muskulatur erhöht sein kann (GERLACH 57 u. 59).

Als Beispiel für die im Plasma vorkommenden organ-spezifischen Leberenzyme kann die Unterteilung nach RICHTERICH (144) aus der folgenden Aufstellung ersehen werden.

- 1.) Sekretionsenzyme, Synthese in der Leber, Sekretion in das Plasma (z.B.: Cholinesterase, Gerinnungsfaktoren).
- 2.) Indikatorenzyme, Enzyme die eine intrazelluläre Funktion ausüben. Ihr Vorkommen im Plasma scheint ohne Stoffwechselbedeutung zu sein (darunter LDH, GPT und GOT).
- 3.) Excretionsenzyme, Synthese in der Leber, Ausscheidung in die Galle (z.B.: alkalische Phosphatase).

Es sind jedoch heute die Mehrzahl der zur diagnostischen Zwecken im Serum untersuchten Enzyme solche, mit nur geringer Organspezifität, bzw. Enzyme, die zur Grundausrüstung aller Gewebe gehören. Diese zeigen jedoch in ihrer quantitativen Organverteilung

lung erhebliche Unterschiede, die für ihre Funktion und Struktur charakteristisch sind (SCHMIDT u. SCHMIDT 157).

Die Konzentration verschiedener Gewebe an den in dieser Arbeit interessierenden Fermenten (LDH, MDH, GPT u. GOT) kann aus der folgenden Zusammenstellung und den Tabellen entnommen werden.

Das glykolytische Enzymmuster an verschiedenen Organen der Ratte und Maus hatten TELLENBERG u. Mitarb. (48) wie folgt aufgestellt (μ mol/g. Feuchtgewicht).

	Leber		Nieren		Muskel		Herz		Gehirn	
	R	M	R	M	R	M	R	M	R	M
GOT	36,3	27,8	29,7	16,3	26,5	14,5	85	52,1	14,8	14,3
LDH	658	405	71	109,4	384	277,7	214	132,5	57	38,5

R = Ratte, M = Maus

Tab.: 1

Für die gesunde menschliche Muskulatur konnten HEYCK u. Mitarb. (77) das folgende Enzymmuster aufstellen.

	I.E./g. Protein
LDH	2625
MDH	2997
GOT	568
GPT	59

In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von FLODMARK u. Mitarb. (52) interessant. Er fand signifikante Unterschiede der Transaminasen-Aktivität.

- a) Bei stark arbeitenden Muskeln (Tibialis anterior) des Kaninchens) war die Transaminasenaktivität gegenüber wenig stark arbeitenden Muskeln (biceps femoris) deutlich erhöht.
- b) Bei Denervierung des Tibialis anterior zeigte sich eine signifikante Erniedrigung der Werte gegenüber denjenigen, die im normalen Muskel vorhanden waren.

In der Placenta konnten STARK u. OWEISS (170) die folgenden Mittelwerte konstatieren (Placenta mens X).

	WE/ mg N
LDH	4791
MDH	9632
GOT	492
GPT	114

Tab.: 3

Ferner konnten die genannten Autoren keine Aktivitätsänderung der genannten Fermente in der Placenta während der verschiedenen Stadien der Schwangerschaft oder bei pathologischer Schwangerschaft (Gestose, Diabetes, Erythroblastose) feststellen. Im Einklang dazu steht auch die Arbeit von GUNZEN (36), der während der Entwicklung der

Placenta von Trophoblast bis zur ausgereiften Placenta mens X und bei pathologischen Schwangerschaften keine signifikante Veränderung der Enzymaktivität feststellen konnte.

Der Gehalt von LDH, GPT und GOT bei Mensch und Hund in verschiedenen Organen (berechnet nach WE/ 1 g Feuchtgewebe).

Organ	LDH		GOT		GPT
	Mensch	Hund	Mensch	Hund	Mensch
Herz	220000	240000	156000	320000	7100
Leber	95000	390000	142000	200000	44000
Skelett-muskel		600000	99000	210000	4800
Niere		640000	91000	43000	19000
Milz		140000	14000		1200
Lunge		25000	10000		700
Pankreas		150000	28000		2000
Literatur	(68)	(201)	(197)	(200)	(197)

Tab.: 4

Der Gehalt von LDH, MDH, GPT und GOT in verschiedenen Organen nach SCHMIDT u. SCHMIDT (156) (umgerechnet in WE/mg N).

Organ	LDH	MDH	GPT	GOT
<u>Op.-Material</u>				
Leber	19390	15738	4641	7892
Skelettmuskel	18753	11780	424	4618
Uterus	3180	4217	118	518
Magenmuskulat.	14984	13783	14	1178
<u>Sektions-Material</u>				
Herz	35882	138556	848	15102
Lunge	6172	6149	71	235
Großhirnrinde	42879	91883	942	15926
Großhirnmark	42690	65803	-	9895
Nierenrinde	26528	24549	471	2473
Nierenmark	27424	13382	188	2238

Tab.: 5

Zu b)

NEILANDS (129 u. 130) beobachtete 1952, daß die kristallinische Herzmuskel-LDH, die in der Ultrazentrifuge monodispers erschien und in der Tiselius-Elektrophorese nicht homogen, sondern sich in zwei Komponenten auflöste.

1957 haben WIELAND u. PFLEIDERER (187) in elektrophoretischen Studien an Rohextrakten von verschiedenen Rattenorganen zeigen können, daß die LDH dieser Organe in 5 verschiedenen Banden im elektrophoretischen Feld sich trennen lassen. Es wurde damit erkannt, daß Enzyme gleicher katalytischer Funktionen in ihrem molekularen Bau heterogen aufgesetzt sein können. Bald erkannte FESS (71) die praktische Bedeutung dieses Phänomens und wies auf die Möglichkeit hin, durch die Heterogenität der im Serum vorkommenden Fermente Rückschlüsse über die erkrankten Organe zu gewinnen.

MARKET u. MÖLLER (116) prägen für Enzyme gleicher katalytischer Funktion und heterogenem Bau den Begriff Isozyme. Nach RICHTERICH (145) wäre es jedoch noch verfrüht, die bereits bekannten heterogenen Enzyme als Isozyme zu bezeichnen, da sich unter dieser Heterogenität verschiedene Erscheinungen verbergen, die heute noch nicht ganz übersehen werden können.

Die Nachweismethoden für die Heterogenität der Enzyme gleicher katalytischer Funktionen sind sehr verschieden. Es sei hier nur kurz auf die verschiedenen Methoden hingewiesen.

Papier-Elektrophorese (7, 46, 71, 154)

Starkeblock-Elektrophorese (177, 179)

Stärkegel-Elektrophorese (116, 138, 139)

Durchlauf-Elektrophorese (78)

Agargel-Elektrophorese (189, 190, 191, 192)

Enzymkinetik (71, 72, 177, 179)

Immunbiologische Methoden (133, 138, 139)

Chomatographie auf Diäthylaminoäthyl (DEAE)-
Zellulose (71, 72, 145)

Entsprechend den verschiedenen Methoden sind
auch die Ergebnisse in den verschiedensten Maß-
einheiten angegeben.

Die durch die elektrophoretische Trennung der
LDH gewonnen 5 Bande hatten PFLEIDERER u. Mit-
arb. (137) mit I - V nummeriert. Durch mehrere
Untersuchungen an verschiedenen Organextrakten
konnten PFLEIDERER u. Mitarb. (137) die folgen-
den 3 Typen der Gewebs-LDH unterscheiden.

- 1.) Herz, Gehirn (Groß- u. Kleinhirn) und Niere
enthalten in den am schnellsten zur Anode
wandernden Bande I und II 60 % ihrer Gesamt-
aktivität.
- 2.) Glatte Muskulatur (Uterus, Oesophagus, Ure-
ter), Hoden, Ovar, Knorpel, Lunge, Milz,
Thymus, Prostata, Schilddrüse und andere
haben in Bande III mit leichten Verschie-
bungen nach Bande II und IV ihr Aktivitäts-
maximum.
- 3.) Skelettmuskulatur, Leber und Epidermis ver-
einigen in der zu Kathode verschobenen Ban-
de V zwischen 70. und 90 % der Aktivität.

Diese Ergebnisse, die einerseits das Vorkommen
von heterogenen Organenzymen im Serum nach ihrer
Herkunft zu differenzieren ermöglichen, zeigen
gleichzeitig auch die Grenzen dieser Methode.
Wie aus der vorhergenannten Unterteilung zu er-
sehen ist, sind die Fermentaktivitätsrelationen
in verschiedenen Geweben außerordentlich ähnlich,
dies macht eine genaue Aussage über Herkunft und

somit die Auffindung der geschädigten Organe sehr schwierig. Charakteristisch sind jedoch die elektrophoretischen Ergebnisse bei Herzmuskelschaden, Hepatitis und progressiver Muskeldystrophie.

Nach PFLEIDERER u. WACHSMUTH (137) ist nach einer Herzmuskelschädigung ein charakteristischer Anstieg der Isozyme im Bande I und II, die sich wie 2:1 verhalten, zu verzeichnen. Bei Leberschädigung erscheint im Serum eine LDH mit Aktivitätsverteilung entsprechend der Leber mit 90-95 % der Aktivität im Bande V. Ähnliche Ergebnisse mit chromatographischen Methoden konnte auch HESS (76) erheben.

Stärkeblock-Elektrophorese-Untersuchungen im Serum, die durch VESELL u. BEARN (179) durchgeführt wurden, ergaben für das Serum-LDH nur 3 verschiedene Fraktionen, die sich wie folgt unterteilen.

48 % in der α -2-Globulin-Bande

33 % in der α -1-Globulin- und -Albumin-Bande

19 % in der β -Globulin-Bande

Bei Herzinfarkt konnten VESELL u. BEARN (179) das Ansteigen der α -1 lokalisierten LDH-Fraktionen beobachten. Ähnlich wie das LDH konnten VESELL u. BEARN (177) auch für das MDH im Serum bei der elektrophoretischen Verteilung drei verschiedene Bande, die sich ganz ähnlich wie die LDH-Bande zu einander verhalten, feststellen.

Neuere Untersuchungen zeigten, daß auch die Transaminasen heterogen strukturiert sind. DECKER u. RAU (41) konnten 1963 zeigen, daß die Gewebs-GOT nicht homogen ist und sich verschieden in der Stärkegelelektrophorese verhalten. Untersuchungen an Mäuseleber, -Herz und -Muskelextrakten ergaben insgesamt vier und mehr verschiedene Bande. Davon wandern

drei zur Anode und eine oder mehr zur Kathode.

Bei mehreren Untersuchungen an Geweben verschiedener embryonaler Differenzierung konnte PFLEIDERER (136 u. 137) zu der folgenden Zusammenfassung kommen.

Im frühesten Entwicklungsstadium besteht bei nahezu allen Gewebsarten eine einheitliche Aktivitätsverteilung der LDH mit Maximum im Bande III. Mit der Entwicklung zu den vorzugsweise aeroben bzw. anaeroben arbeitenden Systemen geht die Ausprägung der Bandeverteilung entsprechend der Gruppe I und III (s. Seite 16). Die Mehrzahl der Gewebe behält ihren Ausgangszustand bei, entsprechend Gruppe II.

Bei malignen entarteten Geweben nimmt die Aktivitätsverteilung den Typ der Gruppe III an.

Weiter konnte PFLEIDERER (135) zeigen, daß die LDH analoger Organe von verschiedenen Tieren mehr miteinander verwandt ist, als die LDH verschiedener Organe bei gleichen Tieren.

3.) Zur Frage der Entstehung und Elimination der Serumfermente.

Den im Serum vorkommenden Enzymen des intermediären Stoffwechsels wird keine katalytische Funktion zugeschrieben (RICHTERICH 144). Sie treten aus den Zellen ins Plasma schon normalerweise in kleinen Mengen über und verhalten sich unter physiologischen Bedingungen in ziemlich konstanter Höhe.

Normalwerte einiger Serumenzyme.

Untersuchungen	Zahl d. Fälle	Mittelwerte	Normalbereich
<u>GOT</u>			
Wróblewski (195)	500	22,1 WE	5-40 WE
Laudahn (104)	30	11,1 WE	5-18 WE
Schmidt (161)	105	0,44 BE	0,2-0,93 BE
Claudé (29)	17	11,8 WE	6-17 WE
<u>GPT</u>			
Wróblewski (198)	260	16 WE	5-35 WE
Laudahn (104)	24	5,5 WE	3-8 WE
Schmidt (161)	122	0,38 BE	0,16-0,88 BE
Claudé (29)	15	7,2 WE	3-11 WE
<u>LDH</u>			
Wróblewski (196)	161	470 WE	250-890 WE
Claudé (29)	17	271 WE	170-375 WE
<u>MDH</u>			
Laudahn (105)			100-170 WE
Schmidt (161)	28	2,8 BE	0,93-3,13 BE
Claudé (29)	17	118 WE	60-175 WE

Tab.: 6

Bei den verschiedenen Erkrankungen, pathologischen Bedingungen und klinischen Eingriffen kommt es zur Veränderung des Enzymspiegels im Serum. Von der Bestimmung des Enzymspiegels im Serum erhofften sich eine Aussage über die Krankheit, ihre Lokalisation

und eventuell eine Aussage über die Miterkrankung anderer Organe, die nicht direkt ins Krankheitsbild fallen.

Bei Schädigung eines Organes kommt es zum Übertritt von Zellenzymen in das Plasma. Die Unterschiede der Organmuster prägen sich auch im Serum aus, so daß bei Schädigung verschiedener Organe sich auch im Serum unterschiedliche Enzymmuster finden. Beim Vergleich der Enzymmuster im Serum und der geschädigten Organe zeigen sich zum Teil große Ähnlichkeiten, was auch sehr einleuchtend wäre, und am Beispiel des Herzinfarktes zum Ausdruck kommt. Zum Teil jedoch finden sich ganz andersartige Enzymmuster im Serum, die BUCHER u. Mitarb. (24) als Verzerrung der Enzymmuster im Serum bezeichneten. Die Entstehung von Enzymmustern im Serum und die Prägung der verschiedenen Relationen der Enzyme im Serum haben ihre Ursache in zwei entgegengesetzten Grundmechanismen.

- 1.) Vermehrter Ausstrom der Enzyme aus der Zelle.
- 2.) Die Elimination der Enzyme aus dem Serum.

Zu 1.)

Eine Steigerung der Zellenzyme im Serum über die normale Höhe unter physiologischen Bedingungen konnten ZIERLER (203), SCHMIDT u. SCHMIDT (157 u. 160) und LOLL (114) bei sehr starker Muskulararbeit zeigen. Nach ZIERLER (203) ist diese durch die Stoffwechselsteigerungsbeeinträchtigung der selektiven Permeabilität der Zellmembran bedingt. Die ältere Anschauung, daß die Serumhyperfermentämie durch einen passiven Einstrom der Fermente aus den zugrunde gegangenen Zellen ins Plasma erfolgt, konnte als alleinige Ursache dieses Phäno-

mens nicht standhalten. Es hat sich nämlich gezeigt, daß nicht alle Fermente beim Herzinfarkt im Serum sich erhöhen, sondern ein Teil der Fermente einen deutlichen Abfall zeigen, wie z.B.: Tributyrinase und Cholinesterase (HAUSS 65). Ferner zeigen andere Beobachtungen, daß ein Fermentanstieg im Serum auch bei Erkrankungen auftritt, die ohne einen über das Maß hinaus erfolgten Zellzerfall einhergehen, wie akute Infekte, Enteritis, Paratyphus, Meningitis epidemica, Angina, die tuberkulöse Peritonitis und andere mehr (HAUSS 67).

HAUSS (65) spricht von Änderungen der Fermentaktivität als einer unspezifischen Reaktion des Körpers, die als "vegetative Gesamtschaltung" anzusehen und als weiteres Symptom des akuten Syndroms zu bewerten ist und in etwa der Senkungsreaktion oder der Veränderung der Leukozytenzahl gleichzusetzen wäre. In einer späteren Arbeit präzisierte HAUSS (64) seine Anschauung und sagte, daß das Leckwerden der Zellen ein unspezifisches Zeichen eines Zellschadens sei, der bis zur Nekrose gehen und durch vielerlei Ursachen hervorgerufen werden kann. Weiter sagte er, das "Leckwerden der Zellen" sei ein initiales Zeichen, daß die gesetzmäßige Ordnung der Zellen gestört ist und ihre Differenziertheit verloren zu gehen droht.

Ein Zusammenhang zwischen Enzymverlust und Zellstoffwechsel, bzw. Atmung konnte WARBURG (135 u. 185) zeigen. Bei Versuchen an Ascites-Tumorzellen fand er, daß diese Zellen bei zeitweiliger Anaerobiose Enzyme an das umgebene Medium verlieren. Analog dazu konnte EBSS (75) nach kurzzeitiger Hypoxie in einem gestauten Arm einen Fermentanstieg im Serum zeigen. Er führte den

Austritt von Fermenteiweiß auf Noxen, die die Zellatmung schädigen, zurück. Es lag nahe, die Wirkung der geschädigten Noxen an den Zellmembranen zu suchen, da die Zellpermeabilität einen ständigen Energieaufwand der Zellen fordert, um die Konzentrationsverhältnisse in der Zelle konstant aufrecht zu erhalten.

Der Austritt von Enzymen des intermediären Stoffwechsels aus den Zellen ist nicht an einen Zelluntergang gebunden, sondern muß als ein sensibles, in der Regel Schädigung bedingtes Anzeichen einer Veränderung der Membranpermeabilität betrachtet werden (SCHMIDT u. SCHMIDT 157).

Die Dichtigkeit der Zellwände ist eine Funktion des Zellstoffwechsels (HESS 73).

BRUNS u. Mitarb. (21) stellten die folgenden Hypothesen auf.

- a) Der Enzymverlust geschädigter Organzellen und die unter bestimmten Bedingungen nachfolgende Erhöhung von Enzymaktivitäten im Serum müssen prinzipielle unspezifische Vorgänge sein.
- b) Phänomene dieser Art werden immer dann beobachtet werden, wenn die Zellenergie um ein bestimmtes Ausmaß gehemmt wird, unabhängig davon, wodurch und über welchen Mechanismus der Energiestoffwechsel blockiert wird.

Durch Hemmung des Stoffwechsels mit verschiedenen Stoffwechsel- und Fermentgiften konnten die genannten Autoren (BRUNS u. Mitarb. 21) zu folgendem Entschluss kommen.

Das Enzymprotein aus Organzellen tritt ins Plasma über, wenn die biologische Oxydation oder die Transformation der Oxydationsenergie in chemischer Energie vermindert wird.

Zu 2.)

DUNN u. Mitarb. (45) konnten zeigen, daß der Aktivitätsabfall der Enzyme im Serum zweiphasisch verläuft. In der ersten Phase kommt es zu einer Einstellung eines Verteilungsgleichgewichtes zwischen Serum und intrazellulärem Raum. Dieser Konzentrationsausgleich bedingt einen schnellen Abfall der Serumenzyme während der ersten Phase. In der zweiten Phase erfolgt die eigentliche Enzymelimination aus dem Serum. Diese verläuft deutlich langsamer. Für die einzelnen Enzyme sind die beiden Phasen verschieden lang, auch für die verschiedenen Tiere ergeben sich sehr verschiedene Werte, die sehr wahrscheinlich mit der Geschwindigkeit und der Intensität des Stoffwechsels in Beziehung stehen. Über die Eliminationsgeschwindigkeit einiger Fermente sagt nachstehende Tabelle Nr. 7 aus.

Einige Eliminationsdaten für GOT, GPT, LDH und MDH.

	Phase I	Lit.	Phase II (Halbwertszeiten)	Lit.
<u>GOT</u>				
Kaninchen	70-80 Sec.	(45)	150 Min.	(2)
Hund	6-8 Std.	(45)	12 Std.	(51)
Mensch			40-60 Std.	(157)
<u>GPT</u>				
Kaninchen			308 Min.	(2)
Hund			20 Std.	(51)
Mensch			70-90 Std.	(157)
<u>LDH</u>				
Kaninchen	10-15 Min.	(4)	59 Min.	(4)
Hund			3 Std.	(173)
Mensch			52 Std.	(10)
<u>MDH</u>				
Kaninchen			27 Min.	(4)

Welche Vorgänge der Elimination der Enzymaktivität nach erfolgter ersten Phase zugrunde liegen, ist noch ungeklärt. Eine nennenswerte Ausscheidung durch die Niere oder mit der Galle erfolgt wahrscheinlich nicht. CHINSKY u. Mitarb. (28) konnten gelegentlich GOT im Urin nachweisen, die jedoch im Vergleich mit der Serumkonzentration sehr gering war. KLAUS (89) konnte GOT im Urin nur bei Patienten mit Proteinurie nachweisen. Auch HESS (71) konnte keine GOT im Urin gesunder Personen finden. Kleine Mengen von MDE und GPT konnte AMELUNG (4) im Urin nachweisen, jedoch hält er die Ausscheidung von Fermenten durch die Niere für unwahrscheinlich, da die Proteinmoleküle aller Fermente über dem Nierenpassagengrenzwert von 70.000 liegen. Als möglicher Bildungsort dieser Fermente sind die Epithelien und Bakterien der Harnwege anzusehen. Eine Bestätigung der These, daß keine nennenswerte Ausscheidung durch die Niere erfolgt, wurde durch Tieruntersuchungen mit intravenöser Belastung von Fermenten gegeben. Die nachfolgenden Urin-Untersuchungen zeigten keine Erhöhung der Urin-Fermentwerte (AMELUNG 4 u. DUNN u. Mitarb. 45). Mit ähnlichen Versuchsanordnungen konnten auch DUNN u. Mitarb. (45) zeigen, daß nach i.v.-Belastung mit GOT kein Anstieg der GOT in der Galle erfolgte. CHINSKY u. Mitarb. (28) konnten eine mehrfache Steigerung der Serumfermente nach Unterbindung der Gallenwege zeigen. Dies soll aber nicht als Beweis gelten, daß die Serumfermente durch die Galle ausgeschieden werden, sondern daß normalerweise die in der Leber produzierten Fermente über die Galle zur Ausscheidung kommen. Es erfolgt jedoch keine selektive Ausscheidung der Fermente aus dem Serum (AMELUNG 4). Da eine Ausscheidung der Fermente in aktiver Form durch die Niere und über die

Galle nicht erwiesen werden konnte, bleibt die Frage über den genauen Mechanismus der Elimination der Fermente aus dem Serum noch ungeklärt. Eine intravasale Inaktivierung der Enzyme wäre in Betracht zu ziehen (SCHMIDT u. SCHMIDT 157).

4.) Fermentuntersuchungen in der Frauenheilkunde.

Mit der immer größer werdenden Bedeutung der Enzyme in der Diagnostik und der Therapie-Kontrolle hat auch die Enzymforschung der Frauenheilkunde in den letzten Jahren einen großen Aufschwung bekommen. Es sind bereits heute mehrere Arbeiten, die die verschiedensten Gebiete der Frauenheilkunde umfassen. Auf sie alle einzugehen, wäre fast unmöglich. Es sei jedoch bemüht, in großen Zügen den Stand der Forschung auf diesem Gebiet zu zeigen.

a) Serum-Fermentuntersuchungen in der Geburtshilfe.

Von großer Bedeutung ist die Frage Schwangerschaft und Serumenzyme. Die Erkenntnis des Verhalten der Serumenzyme während der Schwangerschaft ist schon deshalb von großer Bedeutung, um Fehldeutungen des Anstieges der Serumenzyme während der Schwangerschaft zu vermeiden. Mehrere Forscher haben es sich zur Aufgabe genommen, den Vergleich zwischen Serumenzymen während der normalen Schwangerschaft und bei normalen Testpersonen zu stellen. Es kam dabei zum Teil zu sehr widersprechenden Ergebnissen. BRODA (19), FRIEDMANN u. LAPAN (55), KNUTSON u. Mitarb. (30), LINTON u. MILLER (112), ROMALIS u. GLAMANN (151) fanden normale Werte der LDH-Aktivität während der ganzen Schwangerschaft. Über einen Anstieg der LDH in der Gravidität, insbesondere in den

letzten Wochen der Gravidität, berichten RIMBACH u. BONOW (150), HEIMBACK u. PREZYNA (69), HILL u. LEVI (79), LITTLE (113), SMITH u. Mitarb. (166), WEST u. ZIMMERMANN (186), EAGERMANN u. WELLINGTON (63) führen diesen Anstieg auf Nekrosen in der degenerierten Placenta zurück.

Für die GOT fanden die folgenden Autoren übereinstimmend keine Erhöhung der Aktivitäts-Werte während der ganzen Schwangerschaft (BOMPIANI 15, CANDURA u. LOVOTTI 26, CRISP u. Mitarb. 35, DUBACH u. STALL 44, KNUTSON u. Mitarb. 90, FRIEDMANN u. LAPAN 55, RIMBACH u. BONOW 149, STONE u. Mitarb. 172). BORGLIN (17), HEIMBACK u. PREZYNA (69) und WEST u. ZIMMERMANN (186) berichten über einige Anstiege der GOT während der letzten Wochen der Schwangerschaft. Eine leichte Erniedrigung der Serum-GOT während der Schwangerschaft konnten SANTONI (153), GLENDENING u. Mitarb. (61) u. WACHSTEIN u. Mitarb. (181) feststellen. Diese Erniedrigung der GOT-Aktivität wurde durch diese Autoren auf Vitamin-B-6-Mangel zurückgeführt. Gegen die Auffassung, daß Vitamin-B-6-Mangel in der Schwangerschaft bestehen könnte, treten RIMBACH u. BONOW (149) mit dem Argument, daß Vitamin-B-6 durch Darmbakterien produziert wird und ein Mangel an diesem Vitamin äußerst selten sei. Über normale Werte der GPT-Aktivität im Serum während der ganzen Schwangerschaft berichten (RIMBACH u. BONOW 149), wobei HEIMBACK u. PREZYNA (69) eine leichte Erhöhung bei zwei Patienten aus fünfundfünfzig Patienten fanden.

Auch über einen Anstieg der Serumfermente während der Geburt und im Wochenbett liegen sehr unterschiedliche Ergebnisse vor. PERSSON (134) berichtet über eine Erhöhung der Transaminasen-GPT und -GOT während der Geburt, insbesondere bei vorzei-

tigem Blasensprung und placentaren Randblutungen. LITTLE (113) und auch KUBLI (96 u. 97) fanden eine Erhöhung der LDH sub partu bei einem Drittel der untersuchten Frauen. DUBACH u. STAMM (44) registrierten bei einigen Wöchnerinnen Erhöhung der Transaminasen-Werte, die sie auf Nekrosen des Dammes, der Scheide und des Uterusmuskels zurückführten. ASHITAKA u. Mitarb. (5) konnten über Erhöhung der Transaminasen-Werte post partum berichten. DENNIS u. HEIMBACK (42) sahen einen Anstieg der LDH-Werte während der Geburt und im Wochenbett, die nach ihrer Meinung keine Beziehung zur Anaesthesie haben. STONE u. Mitarb. (172) fanden einen Anstieg der LDH-Aktivität 6 Wochen post partum bei elf aus zweiundzwanzig untersuchten Frauen, ähnlich wie SMITH u. Mitarb. (166). Dagegen sahen BORGLIN (17), ROMALIS u. CLAMAN (151), NEULANN u. KYANK (132) keine Erhöhung der Serumenzyme während der Geburt und post partum,

Es war natürlich naheliegend, die Serumenzyme bei den Toxikosen zu bestimmen, um eventuelle Rückschlüsse über Schwere der Erkrankung oder Schädigung des Foeten ziehen zu können. Bei den Spättoxikosen registrierten die meisten Autoren einen Anstieg der Serum-Ferment-Aktivität. DUBACH u. STAMM (44) stellen fest, daß ein Anstieg möglich ist. KOTASEK u. FABIANOVA (95) fanden nur bei einem Drittel der Fälle in Spättoxikosen erhöhte Transaminasen-Serum-Werte. Auch BORGLIN (17) fand in 30 % der untersuchten Fälle Erhöhung der Transaminasen-Werte, die erhöhten Werte sollten zur Norm abfallen, bei Besserung der Toxikosen. CRIPS (35) fand eine 100 %ige Erhöhung der Transaminasen-Werte bei Präeklampsie, wobei diejenigen Fälle, die nur Blutdruckerhöhung aufwiesen, keine GOT-Erhö-
hung

zeigten. KUBLI (96) konnte auch eine Erhöhung der GOT-Werte bei einem Teil der untersuchten Fälle, der Präeklampsie, feststellen. Ähnliche Ergebnisse zeigen auch NEUMANN u. KYANK (132). Die Serum-Aktivität der LDH ist nach LITTLE (113) bei schweren Spättoxikosen regelmäßig erhöht, was von KUBLI (98) bestätigt wurde. Nach seiner Auffassung besteht eine direkte Korrelation zwischen der Schwere des Krankheitsbildes und dem Auftreten der pathologischen LDH-Werte, die sich besonders in der Beziehung Blutdruck - Serum-LDH-Aktivität manifestiert. Dem gegenüber konnten LINTON u. MILLER (112) keine Erhöhung der LDH-Aktivität bei der Präeklampsie finden. Die Frage der Beziehung zwischen Schweregrad der Erkrankung und Transaminasenerhöhung im Serum ist noch offen. Über die Ursache dieser Erhöhung wird zumeist die Version, daß diese Erhöhung durch Leberschaden zustande kommt, von den meisten Autoren bekräftigt, (NEUMANN u. KYANK (132), BORGLIN (17), KUBLI (98), KOTASEK u. FABIANOVA (95)).

Es wäre jedoch in Betracht zu ziehen, daß diese Erhöhung auch wegen einer allgemeinen Stoffwechselentgleisung zustande kommen könnte, (KOTASEK u. FABIANOVA 95).

Die Frage, ob Blutungen in dem letzten Drittel der Schwangerschaft eine Serum-Enzymerhöhung zufolge haben könnten, sind ROMALI u. CLAMAN (151) nachgegangen. Sie konnten eine leichte, aber nicht signifikante Erhöhung, bei vorzeitiger Lösung der Placenta und bei Placenta prævia finden. Jedoch keine Erhöhung bei Blasenmole, Chorionepitheliom und retinierten abgestorbenen Fœtus. Im Einklang mit dieser Arbeit konnte PERSSON (134) eine signifikante

GOT- und GPT-Erhöhung bei vorzeitigem Blasen-sprung und placentaren Randblutungen zeigen. Nach seiner Auffassung sei der Anstieg der Transaminasen während der Schwangerschaft ohne einen faßbaren krankhaften Befund, ein Zeichen für eine Schädigung der Uteruswand oder der kindlichen Anteile (Placenta).

Untersuchungen von Fermenten im Nabelschnur-blut im Vergleich mit denen im mütterlichen Blut ergaben nach GEKANSKI u. KOKOT (56), daß das Nabelschnurblut höhere LDH-Werte enthält, als das des mütterlichen Blutes. Die anderen Fermente sollten sich gleich verhalten. Auch HAGERMANN u. WELLINGTON (63) konnten über eine Erhöhung der LDH im Nabelschnurblut gegenüber dem mütterlichen Blut berichten. Nach PERSSON (134) sind die Serum-Werte des Foeten für GOT und GPT zwei- bis dreimal höher als diejenigen des mütterlichen Serums. BORGLIN (17) konnte keine Erhöhung der Transaminasen im Nabel-schnurblut gegenüber den Normalwerten finden. Über Fermentuntersuchungen im Fruchtwasser liegen nur wenige Arbeiten vor. Es wird all-gemein angenommen, daß dem Vorhandensein von Fermenten im Fruchtwasser keine Stoffwechsel-aufgabe hinzukommt, sondern nur einen gewissen Zufallsbefund darstellt, (FIOCCHI u. ONETTI 54). Die Tatsache, daß in Polyhydramnion keine meß-baren Fermentwerte vorhanden sind, führen die genannten Autoren auf die große Verdünnung zu-rück. KULLI (96 u. 99) ist der Frage nachgegan-gen, ob die Fermentuntersuchungen im Frucht-wasser diagnostische Bedeutungen im Bezug auf Fruchtschädigung haben können. Nach seiner An-sicht können bei intrauterinem Fruchttd, ins-besonders bei Maceration der Frucht, die GOT-Werte beträchtlich ansteigen. Eine Beziehung

zu pathologischen Zuständen der Placenta (Präeklampsie) oder zur intrauterinen foetalen Asphyxie konnte nicht gefunden werden. Über die Mekonium-Beeinflussung der Höhe der Ferment-Aktivität im Fruchtwasser ist der Verfasser in seinen beiden Arbeiten verschiedener Ansicht. Interessant ist jedoch der Befund, daß bei mekoniumhaltigem Fruchtwasser die Phosphatase auf das 100-fache erhöht ist, gegenüber mekoniumfreiem Fruchtwasser. Die MDH-Aktivität im Nabelblut fand KUBLI (99) regelmäßig erhöht, gegenüber der MDH-Aktivität im mütterlichen Serum. Die Transaminasen scheinen jedoch im Fruchtwasser erniedrigt zu sein.

b) Serum-Fermentuntersuchungen in der Gynäkologie.

Die Frage, ob die zyklischen Veränderungen der normal menstruierenden Frau einen Einfluß auf die Serum-Ferment-Werte haben können, werden durch die Untersucher nicht einheitlich beantwortet. HAEGERMANN u. WELLINGTON (63) konnten sehr schön zyklische Veränderungen für die LDH-Aktivität im Serum normal menstruierender Frauen zeigen (dazu siehe auch Seite 31) über das Verhalten der Enzyme im Endometrium), wonach es am 10. Tag nach der Menstruation zu einem Tiefpunkt der Serum-LDH-Werte kommt und danach bis zu der Menstruation einen fast linearen Anstieg der Fermentwerte erfährt. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch RIMBACH (148), wonach es am 2. Zyklusrittzel zu einem deutlichen Anstieg der Serumfermente kommt. Die Bestimmung der Milchsäure-Dehydrogenase im Serum von 30 gesunden Frauen durch PERABOLI (50) konnte keine wesentlichen Schwankungen im Verlauf des Menstruationszyklus erkennen lassen. Untersuchungen

der Serumfermente bei weiblichen Genitalcarcinomen konnten auf keine Erhöhungen der GOT-Werte im Serum hinweisen (SANTONI 152, FERRARIO u. FUMAGALLI 49, MENTASTI 120, ASHITAKA u. Mitarb. 5), ebenso auf keinen Anstieg der LDH-Werte (FERABOLI 50). Bei Radiumbestrahlungen von Genitalcarcinomen konnte MENTASTI (120) einen leichten Anstieg der GOT-Aktivität bis zur Gesamtdosis von 5.000 mg eh. verzeichnen, die meist im Laufe der Behandlung wieder zur Norm sank. Auch FERRARIO u. FUMAGALLI (49) konnten am Ende der Bestrahlungstherapie normale GOT-Werte im Serum nachweisen. In Einklang mit dieser Arbeit steht auch die Arbeit von SANTONI (152), in der er im Verlauf der Telekobalt-Bestrahlung bei weiblichen Genitalcarcinomen über einen anfänglichen Anstieg der GOT-Aktivität berichtet, die am Ende der Behandlung wieder zur Norm sank. Arbeiten über Serum-Fermente bei verschiedenen gynäkologischen Erkrankungen zeigten keine verwertbaren signifikanten Veränderungen der Serum-Fermente gegenüber der Norm (MENTASTI 120, FERABOLI 50, FERRARIO u. FUMAGALLI 49).

c) Fermentuntersuchungen im menschlichen Uterus.

Untersuchungen an dem menschlichen Endometrium während des Zyklus ergaben eine deutliche Zyklusabhängigkeit der Aldolase, LDH und MDH. LINDENSCHMIDT (109) konnte zeigen, daß die genannten Fermente während der Sekretionsphase ein Maximum an Tätigkeit erweisen, was auf einen Zusammenhang mit dem Progesteronspiegel deuten könnte. Untersuchungen in vitro konnten jedoch keine Stimulierung der Enzym-Aktivität durch Progesteron nachweisen. Ähnliche Ergeb-

nisse konnten auch CAMURRI u. Mitarb. (25) zeigen. Sie fanden einen Fermentanstieg während der Proliferation- und Sekretionsphase bis zum 22. Zyklustag, dem ein plötzlicher Abfall der gesamten Fermente im Endometrium folgte.

Im Myometrium konnten DANESINO u. Mitarb. (37) 1959 das Vorhandensein von GOT zeigen. Bei weiteren Arbeiten konnten die genannten Verfasser zeigen, daß in den verschiedenen Teilen der Uteruswand die Konzentration der Fermente verschieden sind. Am reichlichsten an Fermenten scheint der Corpus zu sein. Einen Anstieg des Fermentgehaltes im schwangeren Uterus konnte ebenso gezeigt werden. Auffällig war das Ergebnis, daß während der Geburt die gesamten Fermente einen Abstieg erfahren.

GOT im menschlichen Myometrium vor und während der Geburt, gemessen in μ mol. Oxalacetat in 10 Min. bei 37°C (DANESINO 40).

Gewebe	pro 1 g Feuchtgewicht		pro 100 mg Trockengewicht	
	vor der Geburt	während d. Geburt	vor der Geburt	während d. Geburt
Fundus	22,05	14,51	14,32	9,00
Wand	16,00	12,90	10,00	8,60
untere ut. Seg.	19,30	17,00	11,21	10,45

Tab.: 8

GPT konnte im Myometrium durch die genannten Verfasser (37, 38 u. 40) nicht nachgewiesen werden.

PERSSON (134) versuchte die Zusammenhänge zwischen mütterlichem und foetalem Blut und Uterus sowie Placenta zu ergründen, mit dem Ziel, bei erhöhter Transaminasenaktivität im mütterlichen Serum Rückschlüsse auf eine eventuelle Schädigung des Foetus, des Uterus oder der Placenta ziehen zu können.

Eine Zusammenfassung seiner Ergebnisse zeigt nachfolgende Tabelle.

Die Transaminasenaktivität während des 4.-6. Schwangerschaftsmonats im mütterlichen und foetalen Blut, Homogenate aus Uteruswand, Placenta und foetaler Leber und Herz, gegenübergestellt (in WE pro ml Serum bzw. in 1 g Feuchtgewicht, PERSSON 134).

Enzym-Typ	mütterl. Serum	foetal. Serum	Uterus-wand	Placenta	foetale Leber	foetal. Herz
GOT	24	94	11.000	7.900	53.000	55.000
GPT	23	70	3.800	4.300	7.900	6.000

Tab.: 9

Bei weiteren Vergleichen zwischen retroplacentarem und cubitalem Blut der Kreissenden konnte PERSSON (134) eine signifikante Erhöhung der Transaminasen im retroplacentaren Blut zeigen.

Diese soll möglicherweise auf die Zerstörung von Uterusgewebe zurückzuführen sein. Im Rahmen ihrer Arbeit über Enzymmuster verschiedener Gewebe konnten SCHMIDT u. SCHMIDT (156) die Durchschnittswerte für den Gehalt normaler Uteri an mehreren Hauptkettenenzymen ermitteln, die aus der folgenden Tabelle ersehen werden können. (Eine Umrechnung einiger Fermentaktivitäten in Wröblewski-Einheiten -WE- pro mg N kann aus Tabelle 5 ersehen werden).

Enzymaktivität in BÜCHER-Einheiten (BE) bezogen auf 1 mg Extraktprotein.

Gewebe	HK	ALD	GAPDH	ENO	PK	LDH	MDH	IDH	GSOH	GOT	GPT	ZF
Uterus	1,1	0,5	19,8	1,4	5,9	13,5	17,9	0,6	0,6	2,2	0,5	0,5

Tab.: 10

Die zusammengestellten Werte der Fermentaktivität im Myometrium des Uterus können nur als Durchschnittswert für die in der Uteruswand vorhandenen mesenchymalen und parenchymatösen Elemente aufgefaßt werden.

Einen Überblick über diese Verhältnisse bei verschiedenen Funktionszuständen des Uterus im Vergleich mit dem Musculus pectoralis major vermittelt die folgende Tabelle.

Volumanteil der kollagenen Bindegewebe (BG)
und Muskel(M)-Cytoplasma im menschlichen
Uterus und im Musculus pectoralis major, an-
gegeben in % (nach STRAUSS 174).

Geschlechts- reife			Menopause		bei Kaiserschnitt	
Gewebe	Koll. BG	M.Cyto- plasma	Koll. BG	M.Cyto- plasma	Koll. BG	M.Cyto- plasma
Corpus	32,6	30,8	42,3	20,3	32,7	51,8
Cervix	62,6	11,3	64,5	10,9	61,1	15,2
Pecto- ralis major	3,7	87,1				

Tab.: 11

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1.) Untersuchungsmaterial.

Zur Untersuchung kamen:

- a) Frisches Uterusgewebe, das durch Operation gewonnen wurde.
- b) Frische Pectoralis-major-Muskulatur, die bei der Radikaloperation bei Mamma-Carcinom erlangt wurde.

Insgesamt wurden 125 Gewebeproben untersucht, die sich wie folgt aufteilen.

Gruppe I: NORMALE UTERI:

Corpus 16 Proben

Cervix 13 Proben

Die Uteri, die bei gutartigen Ovarialtumoren bzw, wegen eines gesteigert atypischen Epithels an der Portio entfernt wurden, zeigten makroskopisch und mikroskopisch keine pathologische Veränderung.

Gruppe II: GEWEBE BEI UTERUS MYOMATOSUS:

Corpus 20 Proben

Cervix 17 Proben

Myomgewebe 15 Proben

Die Gewebesenntnahme erfolgte (bei Myomgewebe) ausschließlich aus intramuralen Myomen unter Vermeidung des Kapselgewebes.

Gruppe III: GEWEBE BEI COLLUM-CARCINOM:

Corpus 14 Proben

Die Präparate wurden bei der Wertheim'schen Operation gewonnen. Die untersuchten Gewebeproben waren frei von Carcinomgewebe.

Gruppe IV: UTERUSGEWEBE BEI GRAVIDITÄT:

Isthmus 15 Proben mens X

Isthmus 1 Probe mens VIII

Isthmus 1 Probe mens V

Die Gewebsentnahme erfolgte während der abdominalen Schnittentbindung, bzw. bei der abdominalen Uterus-Exstirpation (wegen Uterusruptur bzw. Perforation auf Grund eines vorangegangenen kriminellen Eingriffes) aus dem Isthmus-Bereich.

Gruppe V: QUERGESTREIFTE MUSKULATUR AUS DEM MUSCULUS PECTORALIS MAJOR:

13 Proben

2.) Methodik.

Prinzip der Methode.

Der Nachweis und die Bestimmung der Fermente GPT, GOT, LDH und MDH erfolgte nach dem Prinzip des optischen Tests (WARBURG 184). Dieses ermöglicht, den Ablauf fermentchemischer Reaktionen, bei denen $\text{DPNH} + \text{H}^+$ verbraucht wird, zu messen, da die Oxydation von $\text{DPNH} + \text{H}^+$ zu DPN mit Abnahme der Lichtabsorption bei Wellenlänge 340 μm oder 366 μm einhergeht. In dieser Arbeit wurden keine Konzentrationswerte untersucht, sondern die Aktivität der zu untersuchenden Enzyme bestimmt. Bei Aktivitätsbestimmungen von Enzymen wird die Geschwindigkeit des Substratumsatzes pro Zeiteinheit gemessen. Die Änderung der Lichtabsorption pro Zeiteinheit ist der Aktivität, der die Reaktion katalysierenden Fermenten, proportional.

Die Bestimmung der Enzymaktivität wurde in WE nach folgenden Definitionen vorgenommen (LA DUE, WROBLEWSKI u. KARMEN 192 u. 202): Eine WE ist die GOT-, GPT-, LDH- und MDH-Menge in 1 ml Serum, die bei 25°C in 3 ml Ansatz die DPNH-Extinktion bei 340 μm in 1 Min. um 0,001 ändert.

Die Bestimmung der Transaminasen.

Die Transaminasen wurden mit dem sogenannten zusammengesetzten optischen Test festgestellt. Ihr Reaktionsprodukt wurde in einer gekoppelten sekundären DPN-abhängigen Dehydrogenase-Reaktion bestimmbar.

Die Bestimmung der GPT:

Die unter Einwirkung der GPT aus Alanin entstandene Brenztraubensäure wurde unter Zugabe von LDH zu Lactat unter Verbrauch von $\text{DPNH}+\text{H}^+$ umgesetzt.

- 1) α -Keto-Glutarat+Alanin $\xrightleftharpoons{\text{GPT}}$ Glutamat + Pyruvat
- 2) Pyruvat + $\text{DPNH}+\text{H}^+$ $\xrightleftharpoons{\text{LDH}}$ Lactat + DPN^+

In den Ansatz kamen Phosphatpuffer (pH 7,4), das zu untersuchende Homogenat, Alanin, $\text{DPNH}+\text{H}^+$ und LDH. Nach einer Incubationszeit, in der sich das in der Lösung eventuell vorhandene Pyruvat in Lactat umwandelte, wurde unter Zugabe von α -Ketoglutarat die Reaktion in der Küvette gestartet. Die Extinktionsänderung war proportional dem Pyruvatumsatz und damit ein Maß für die GPT-Aktivität.

Die Bestimmung der GOT:

Das unter Einwirkung der GOT aus Asparaginat gebildete Oxalacetat wurde unter Zugabe von MDH zu L-Malat unter Verbrauch von $\text{DPNH}+\text{H}^+$ umgesetzt.

- 3) α -Ketoglutarat+Asparaginat $\xrightleftharpoons{\text{GOT}}$ Glutamat = Oxalacetat
- 4) Oxalacetat + $\text{DPNH}+\text{H}^+$ $\xrightleftharpoons{\text{MDH}}$ Malat + DPN^+

In den Ansatz kamen Phosphatpuffer (pH 7,4), das zu untersuchende Homogenat, Asparaginat, $\text{DPNH}+\text{H}^+$ und MDH. Nach einer Incubationszeit, in der sich das eventuell vorhandene Oxalacetat in Malat umwandelte, wurde unter Zugabe von α -Ketoglutarat

die Reaktion in der Küvette gestartet. Die Extinktionsänderung war proportional dem Oxalacetatumsatz und damit ein Maß für die GOT-Aktivität.

Die Bestimmung der Dehydrogenasen.

Beide Dehydrogenasen - LDH und MDH - sind DPN^+ -abhängige Enzyme. Dementsprechend erfolgte ihre Messung direkt aus dem $\text{DPNH} + \text{H}^+$ -Verbrauch.

Die Messung der LDH:

Die katalytische Funktion der LDH ist aus Formel 2 zu ersehen. (Siehe Seite 39)

In den Ansatz kamen Phosphatpuffer (pH 7,5), Pyruvat und $\text{DPNH} + \text{H}^+$. Die Reaktion in der Küvette wurde durch Zusatz des zu untersuchenden Homogenats gestartet. Der Verbrauch an $\text{DPNH} + \text{H}^+$ war ein Maß der LDH-Aktivität.

Die Messung der MDH:

Die katalytische Funktion der MDH kann aus Formel 4 ersehen werden. (Siehe Seite 39)

Da das Oxalacetat in wässriger Lösung nicht stabil ist, mußte es während der Reaktion gebildet werden und zwar aus α -Ketoglutarat und Asparaginat unter Einwirkung von GOT entsprechend Formel 3.

In den Ansatz kamen Phosphatpuffer (pH 7,4), Asparaginat, α -Ketoglutarat und $\text{DPNH} + \text{H}^+$ sowie GOT. Die Reaktion in der Küvette wurde durch das zu untersuchende Homogenat gestartet. Der Verbrauch an $\text{DPNH} + \text{H}^+$ ist ein Maß der MDH-Aktivität.

Definition und Umrechnungsfaktoren einiger
Enzym-Einheiten (nach Biochemica "Böhringer" 14).

Zur Umrechnung einer Einheit nach	Lit.	In eine Einheit nach	Lit.	multiplizieren mit
IUB Millieinheiten/ml ⁺ 25°C; 1 μ Mol/Min.	32	Bücher et al. Wróblewski et al. Amelung + Horn Bruns Holzer et al., Gerlach	22 202 3 20 80 58	0,055 2,074 0,060 1,64 1,099
Bücher et al. 25°C; 1 ml, 100 sec. E 366 = 0,100	22	IUB Millieinheiten/ml ⁺ Wróblewski et al.	32 202	18,2 37,7
Wróblewski et al. 23°C ⁺ , 3 ml, 1 min. E 366 = 0,001	202	IUB Millieinheiten/ml ⁺ Bücher et al.	32 22	0,482 0,0265
Amelung u. Horn 25°C 1 μ Mol/Std./ml	3	IUB Millieinheiten/ml ⁺ Bücher et al. Wróblewski et al. Bruns	32 22 202 20	16,7 0,92 34,6 54,6
Bruns 37°C ⁺⁺⁺ 1 μ FDP/Std./ml	20	IUB Millieinheiten/ml ⁺ Bücher et al. Wróblewski et al. Amelung u. Horn	32 22 202 3	0,61 0,033 1,26 0,0183
Holzer et al., Gerlach 24°C ⁺⁺ , 3 ml, 1 min. E 366 = 0,001	80 58	IUB Millieinheiten/ml ⁺ Bücher et al. Wróblewski et al.	32 22 202	0,910 0,05 1,89

Tab.: 12

- ⁺ Gemäß IUB wird die "Internationale Enzym-Einheit" definiert: 1 Einheit ist die Enzymmenge, die bei 25°C in 1 min 1 μ Mol Substrat/1000 ml umsetzt, 1 Millieinheit/ml = 1/1000 Einheit.
- ⁺⁺ Die Abweichung der Meßtemperatur von 25°C wurde für die Umrechnung nicht berücksichtigt.
- ⁺⁺⁺ Die Abweichung der Meßtemperatur von 25°C wurde für die Umrechnung berücksichtigt.

3.) Statistische Berechnung.

Folgende Formeln liegen der statistischen Auswertung der Ergebnisse zu Grunde (DOCUMENTA GEIGY 43, HOSEMAN 82 u. KOLLER 94).

1. Mittelwert

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

Definitionen: $\bar{x}$ = Mittelwert, arithmetisches
Mittel der Einzelwerte (x_i)

x_i = Einzelwert
 $\sum_{i=1}^n x_i$ = Summe der Einzelwerte
 n = Anzahl der untersuchten Fälle

2. Standardabweichung des Mittelwertes

$$s(\bar{x}) = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Definitionen: s = mittlere Abweichung
(Standardabweichung der x_i von $\bar{x}$)

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

3. Die statistische Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte (bei unverbundenen Stichproben).

Für die Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte wurde gefordert

$$P \leq 0,05$$

Definitionen: P = Überschreitungs- oder Irrtumswahrscheinlichkeit, abgelesen aus GEIGY-Tabellen (43) in Abhängigkeit vom Freiheitsgrad:

für 3a $n+n'-2$

für 3b $n-1$

- a) Nach dem t-Test zur Prüfung ob zwischen den LDH-Werten in schwangeren Uteri-Isthmus und in normalen Uteri, Corpus und Cervix signifikante Werte bestehen, wurde die folgende Formel angewandt:

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{s_D}$$

Definitionen: s_D = Standardabweichung der Mittelwertdifferenz

$$s_D = \sqrt{\frac{s_{x, x'}^2}{n} + \frac{s_{x, x'}^2}{n'}}$$

$s_{x, x'}^2$ = gemeinsame Streuung der beiden Stichproben

$$s_{x, x'}^2 = \frac{\left(\sum_{i=1}^n x_i^2 - \bar{x} \sum_{i=1}^n x_i \right) + \left(\sum_{i=1}^{n'} x_i'^2 - \bar{x}' \sum_{i=1}^{n'} x_i' \right)}{n+n'-2}$$

- b) Nach dem paarweisen Vergleich zur Prüfung, ob bei Gegenüberstellung der Fermentwerte von LDH, MDH, GOT und GPT im gleichen Uterus und im Cervix gegenüber dem Corpus signifikante Unterschiede bestehen, wurden die folgenden Formeln angewandt:

d_i = einzelne Differenz

$$\sum_{i=1}^n d_i = \text{Summe der Differenz}$$

$$\bar{d} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{n} = \text{Mittelwert der } \pm \text{ Aberration}$$

$$s_d^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2}{n-1} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^n d_i \right)^2}{n}}{n-1}$$

$$s_d = \sqrt{s_d^2} = \text{Standardabweichung}$$

$$s_{\bar{d}} = \frac{s_d}{\sqrt{n}}$$

$$t = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}} \quad \text{Freiheitsgrad: } n-1$$

4.) Die praktische Durchführung der Untersuchungen.

Die Gewebeentnahme erfolgte unmittelbar während der Operation bei der Sectio oder gleich darauf aus den anderen Operations-Präparaten. Die Bearbeitung der Präparation wurde unmittelbar danach durchgeführt, seltener jedoch wurden die Gewebeproben bis zu 48 Stunden in einem luftdicht abgeschlossenen Gefäß bei -20°C in der Tiefkühltruhe gelagert.

Bei den gewonnenen Proben aus der Gebärmutterwand wurde das Endometrium und Perimetrium mit der Schere abpräpariert (bei den Cervixproben die Cervixschleimhaut), so daß nur das Myometrium zur Untersuchung kam.

Aus dem so gewonnenen Material wurden ca. 2 g abgewogen, mit 0,9 %igem K-Chlorid von Blutresten gut abgewaschen und mit der Schere zerkleinert. Das zerkleinerte Material wurde in ein 20 ml Zentrifugenglas gegeben und mit ca. 10 ml Puffer nach Soerensen (pH 7,4) versetzt und mit der Ultrathurax unter Eiskühlung 30-45 Sec. homogenisiert.

Das Homogenat wurde in der Zentrifuge unter 3000 U/min. 10 Min. lang zentrifugiert. Der Überstand der Uterusprobenlösung wurde in einem 20 ml Meßkolben und der Überstand der Musculus-pectoralisprobenlösung in einem 50 ml Meßkolben übergeführt und bis zur Marke mit Puffer nach Sørensen aufgefüllt.

Diese Lösung wurde bei den weiteren Ausführungen als Homogenat-Lösung I bezeichnet.

Eine weitere Verdünnung der Fermente wurde hergestellt durch Überpipetieren von 2,5 ml Lsg. I in einem 25 ml Meßkolben und Auffüllen desselben mit Pufferlösung nach Sørensen bis zur Marke hin. Diese Lösung wurde weiterhin als Homogenat-Lösung II bezeichnet.

Die Herstellung der Lösungen.

Für die Bestimmungen der Aktivitäten der untersuchten Fermente wurden die "Biochemica-Test-Combinations" TC-A (GOT), TC-H (GPT), TC-G (LDH) und TC-L (MDH) der Fa. C.F. Boehringer & Söhne GmbH., Mannheim (14) benutzt.

Die Herstellung der Lösungen erfolgte nach den in den "Biochemica-Test-Combinations" enthaltenen Arbeitsanweisungen aus den beigegebenen Substraten und Fermenten.

PUFFERLÖSUNG FÜR DEN ENZYMATISCH-OPTISCHEN TEST (14).

1. PHOSPHAT/ALANIN (Ph/Alanin)

0,1 M Phosphatpuffer pH = 7,4;

$1,1 \times 10^{-1}$ M Alanin

2. PHOSPHAT/PYRUVAT (Ph/Py)

0,05 M Phosphatpuffer pH = 7,5;

$3,1 \times 10^{-4}$ M Pyruvat

3. PHOSPHAT/ASPARAGINAT (Ph/Asparag)

0,1 M Phosphatpuffer pH = 7,4;

$4,2 \times 10^{-2}$ M Asparaginsäure

PUFFERLÖSUNG NACH SÖRENSEN (43) 1/10 mol.

Lösung A: KH_2PO_4 (MG 136,09)

13,609 g auf 1 L Aq. dest. = 1/10 mol

Lösung B: $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (MG 177,98)

17,798 g auf 1 L Aq. dest. = 1/10 mol

Herstellung der Puffer-Lösung:

Zur Herstellung von 500 ml Puffer-Lösung nach Sørensen (pH 7,4) wurden 96 ml Lösung A (K-Puffer) und 404 ml Lösung B (Na-Puffer) genommen.

Messung der Ferment-Aktivitäten in den vor-
liegenden Homogenaten:

Zur Herstellung der Ansätze wurde entsprechend den Arbeitsvorschriften (14) nacheinander in ein Reagenzglas pipettiert:

Für die Messung der Aktivität der GOT

2,30 ml Ph/Asparag-Lösung
0,05 ml DPNH
0,05 ml MDH
0,50 ml Homogenat-Lsg. II

Nach Mischung des Ansatzes kam das Röhrchen für 15 Min. in ein thermokonstantes Wasserbad 25°C. Anschließend Zusatz von

0,10 ml KG-Lösung

Das Reaktionsgemisch wurde in eine 10-mm-Küvette gegossen und danach gemessen.

Für die Messung der Aktivität der GPT

1,82 ml Ph/Alanin-Lösung
0,04 ml DPNH
0,04 ml LDH
1,00 ml Homogenat-Lsg. I

Nach Mischung des Ansatzes kam das Röhrchen für 15 Min. in ein thermokonstantes Wasserbad 25°C. Anschließend Zusatz von

0,10 ml KG-Lösung

Das Reaktionsgemisch wurde in eine 10-mm-Küvette gegossen und danach gemessen.

Für die Messung der Aktivität der LDH

2,85 ml Ph/Py-Lösung
0,05 ml DPNH
0,10 ml Homogenat-Lsg. II

Nach Mischung des Ansatzes durch Umschwenkung wurde das Reaktionsgemisch in eine 10-mm-Küvette gegossen und gleich gemessen.

Für die Messung der Aktivität der MDH

2,75 ml Ph/Asparag-Lösung
0,05 ml Ketoglutarat
0,05 ml DPN-H
0,05 ml GOT

Nach Mischung des Ansatzes durch Umschwenkung kam das Röhrchen für 5 Min. in ein thermokonstantes Wasserbad von 25°C.

Anschließend Zusatz von

0,10 ml Homogenat-Lsg. II

Das Reaktionsgemisch wurde in eine 10-mm-Küvette gegossen und anschließend gemessen.

Gemessen wurde die Extinktionsänderung an der enzymatischen Reaktion teilnehmenden DPN.

Die Messung erfolgte bei 340 μ m mit dem Spektralphotometer PMQ II (Fa. Carl Zeiss).

Die Extinktion wurde normalerweise während 5 Min. gelesen, die Extinktionsdifferenz pro Min. wurde durch den Mittel aus 5 Min. ermittelt.

Bestimmung des Stickstoff/ml-Gehaltes der

Lösung I.

Die Stickstoffbestimmung erfolgte nach der Kjeldahl-Methode nach dem folgenden Arbeitsvorgang:

- 1.) Veraschung: 5 ml der Homogenat-Lsg. I Selen(SeO_2)-Reaktionsgemisch 1,5 ml 96 %ige Schwefelsäure wurden in Kjeldahlkolben gegeben und zum Veraschen gebracht. Der Veraschungsvorgang war beendet, wenn die Lösung in den Kolben glasklar wurde und sich keine Schlieren nach kurzfristigem Abspritzen mit Aq. dest. mehr bildeten.
- 2.) Destillation: Vor der Destillation wurde die Vorlage vorbereitet: Ein Erlenmeyer-Kölbchen wurde mit 3 ml (oder 4 ml) n/10 Schwefelsäure (Vollpipette) und 2-3 Tropfen Mischindikator nach Taschiro und Aq. dest. beschickt. In den Erlenmeyerkolben wurden zu der veraschten Lösung 8 ml 50% Na OH und eine Prise Talkum gegeben. Erlenmeyer- und Kjeldahlkolben wurden an den Destillationsapparat angeschlossen, dabei wurde das freigesetzte NH_4 quantitativ in die Vorlage überdestilliert.
- 3.) Titration: Die nichtverbrauchte Schwefelsäure in der Vorlage nach beendeter Destillation wurde mit n/10 Na OH titriert.

Berechnung der Versuchsergebnisse.

Die Berechnung der Enzym-Einheiten pro mg/N in den vorliegenden Homogenaten erfolgte, entsprechend der Definition von LA DJE, WROBLEWSKI und KARMEN (siehe Seite 38), nach dem folgenden Vorgehen:

- a) Berechnung der Enzym-Aktivität nach WE pro ml Homogenat-Lösung I.

Die Messung der LDH, MDH und GOT erfolgte aus den Homogenaten Lsg. II.

Bei Berechnung der Aktivitätseinheiten pro ml Homogenat-Lsg. mußte entsprechend der höheren Verdünnung in Lsg. II das Ergebnis mit 10 multipliziert werden.

Dementsprechend (siehe Definition) ist die Berechnung der Enzym-Aktivität-Einheiten pro ml Homogenat-Lsg. I wie folgt:

LDH } = Bei Einsatz von 0,1 ml Homogenat-
MDH } Lsg.-II Minutenmittelwert der Ex-
tinktionsdifferenz aus 5 Minuten
x 10.000 x 10.

GOT = Bei Einsatz von 0,5 ml Homogenat-
Lsg.-II Minutenmittelwert der Ex-
tinktionsdifferenz aus 5 Minuten
x 2.000 x 10.

Die Messung der GPT erfolgte direkt aus der Homogenat-Lsg. I.

Dementsprechend ist die Berechnung wie folgt:

GPT = Bei Einsatz von 1,0 ml Homogenat-
Lsg.-I Minutenmittelwert der Ex-
tinktionsdifferenz aus 5 Minuten
x 1.000.

- b) Berechnung des Stickstoffgehaltes pro ml
Homogenat-Lsg. I.

Die im Erlenmeyer-Kölbchen vorgelegte n/10
Schwefelsäure = Y.

Die bei der Titration verbrauchte
Menge n/10 Na OH = X.

Demnach ist die verbrauchte Menge Schwefel-
säure bei Destillation durch NH_4 Y - X.

$Y - X$ n/10 H_2SO_4 ist äquivalent $Y - X$ n/10 NH_4 .

Molekulargewicht von Stickstoff = 14, demnach

$Y - X \times 14/10$ = Stickstoffmenge in 5 ml Homo-
genat-Lsg. I.

Demnach in 1 ml Homogenat-Lsg. I

$Y - X \times 14/50$ = $Y - X \times 0,28$ mg/N.

- c) Berechnung der Enzym-Einheiten pro mg/N.

Da die Enzymaktivität und der Stickstoffge-
halt pro ml Homogenat-Lsg. I durch die vor-
hergegangene Berechnung (Absatz a u. b) be-
kannt sind, kann die Enzym-Aktivität pro
mg/N durch Dreisatzrechnung ermittelt werden.

5.) Ergebnisse.

Über die erlangten Ergebnisse geben für Gruppe I Tabellen 14 u. 15, für Gruppe II Tabellen 16 - 18, für Gruppe III Tabelle 19, für Gruppe IV Tabelle 20 und für Gruppe V Tabelle 21 Auskunft.

Eine schnelle Orientierung über die gewonnenen Ergebnisse ermöglichen die Abbildungen 1 - 5 und Tabelle 13.

Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse.

Mittelwert ($\bar{x}$) angegeben in WE/mg N.

Gewebe	GOT $\bar{x}$	$\pm s_{\bar{x}}$	GPT $\bar{x}$	$\pm s_{\bar{x}}$	LDH $\bar{x}$	$\pm s_{\bar{x}}$	MDH $\bar{x}$	$\pm s_{\bar{x}}$
Uterus normal								
Corpus	442	54	13	1,9	3800	377	5270	411
Cervix	284	25	8	0,9	2586	192	3464	211
Uterus myomatosus								
Corpus	423	30	18	2,5	4729	458	4824	374
Cervix	282	27	8	1,0	2462	228	3334	259
Myom	468	88	15	3,6	4226	539	5481	615
Uterus bei Collumca.								
Corpus	515	63	14	1,8	4195	433	4613	375
Uterus bei Gravidität								
Isthmus	214	23	8	1,6	5042	655	4038	466
Musculus pectoralis								
major	3051	460	269	51	12539	1883	13883	1593

Tab.: 13

Die Aktivität der GPT, GOT, LDE, MDH in der glatten Muskulatur
Uterus normal - Corpus
(angegeben in WE /mgN)

Nr.	GOT	GPT	LDH	MDH
1	233	12	4182	4417
2	516	15	5159	8334
3	642	21	4724	7936
4	284	7	2310	2665
5	458	9	2380	4943
6	383	3	1307	3492
7	582	15	3883	4369
8	343	10	4286	4286
9	1111	22	6667	6973
10	315	14	3964	6607
11	467	32	4325	5195
12	332	5	3863	5102
13	444	5	5926	7037
14	200	15	3869	4911
15	371	7	2607	3571
16	392	12	1345	4484
$\bar{x}$	442	13	3800	5270
$\pm s_{\bar{x}}$	54	1,9	377	411

Tab.: 14

Die Aktivität der GPT, GOT, LDH, MDH in der glatten Muskulatur

Uterus normal - Cervix

(angegeben in WE /μgN)

Nr.	GOT	GPT	LDH	MDH
1	226	6	2353	3394
2	428	14	2714	4750
3	257	6	1951	4234
4	231	4	1858	2684
5	274	6	2740	3053
6	319	5	2717	3074
7	278	13	2480	2368
8	247	6	1685	2107
9	463	10	4440	3861
10	242	6	2623	4237
11	370	11	3201	3538
12	222	7	2471	3340
13	130	7	2381	3788
$\bar{x}$	284	3	2586	3404
$\pm s_{\bar{x}}$	25	0,9	192	211

Tab.: 15

Die Aktivität der GPT, GOT, LDH, MDH in der glatten Muskulatur
Uterus myomatosus - Corpus
(angereben in WE /mgN)

Nr.	GOT	GPT	LDH	MDH
1	296	23	2661	2960
2	234	8	2350	3264
3	385	10	3505	5945
4	267	16	2933	3067
5	534	13	3177	4320
6	338	6	4001	4250
7	382	2	4775	5106
8	468	24	3445	4591
9	597	10	4504	4756
10	652	29	4343	3727
11	543	45	2657	3143
12	591	54	4507	5007
13	305	8	4087	4052
14	619	50	10476	7143
15	541	17	5150	4150
16	652	22	5524	5529
17	358	29	5390	5553
18	521	13	5508	5583
19	293	3	6757	6013
20	285	15	5153	4508
$\bar{x}$	425	15	4710	4824
$\pm s_{\bar{x}}$	50	1,5	452	574

Die Aktivität der GPT, GOT, LDH, MDH in der glatten Muskulatur
Uterus myomatosus - Cervix
(angegeben in WE /mgN)

Nr.	GOT	GPT	LDH	MDH
1	167	4	1349	2024
2	240	6	3077	3067
3	139	8	3055	4028
4	237	9	2034	3729
5	319	6	2672	4008
6	160	6	1796	3393
7	344	6	2405	3436
8	357	4	3869	4167
9	241	6	2169	3132
10	224	13	1681	2241
11	415	14	2877	5477
12	309	7	2405	2577
13	300	10	1335	2504
14	143	3	1164	985
15	575	18	4784	4496
16	351	7	2197	3356
17	271	11	2981	4065
$\bar{x}$	282	8	2462	3334
$\pm s_{\bar{x}}$	27	1,0	228	259

Die Aktivität der GPT, GOT, LDH, MDH in der glatten Muskulatur
Liyongewebe
(angegeben in WE /mgN)

Nr.	GOT	GPT	LDH	MDH
1	1413	56	3887	3710
2	158	3	3214	2719
3	741	33	6310	7407
4	95	2	1428	2190
5	290	13	7604	6129
6	403	10	3248	5299
7	406	12	5071	5679
8	203	4	1420	2535
9	516	15	4695	8803
10	527	11	3245	7302
11	482	10	3725	4163
12	383	9	5261	7972
13	69	2	1208	2415
14	507	19	5067	7239
15	822	19	8009	8658
$\bar{x}$	468	15	4226	5481
$\pm s_{\bar{x}}$	88	3,6	539	615

Tab.: 18

Die Aktivität der GPT, GOT, LDH, MDH in der glatten Muskulatur
Uterus bei Collum-Ca. - Corpus
(angegeben in WE /mgN)

Nr.	GOT	GPT	LDH	MDH
1	588	13	2821	3286
2	127	8	3826	2041
3	418	8	3626	5021
4	411	8	3896	4329
5	479	14	2968	4840
6	488	17	5923	3345
7	1011	22	3268	6556
8	380	15	5509	5319
9	932	16	5279	4969
10	507	33	2866	3418
11	646	5	8617	6822
12	500	13	3382	6176
13	523	10	3484	5226
14	206	9	3262	3262
$\bar{x}$	515	14	4195	4613
$\pm s_{\bar{x}}$	63	1,8	433	375

Tab.: 19

Die Aktivität der GPT, GOT, LDH, MDH in der glatten Muskulatur
Uterus bei der Gravidität - Isthmus
(angegeben in WE /mgN)

Nr.	GOT	GPT	LDH	MDH
1	105	--	8694	6112
2	219	15	7667	4929
3	158	6	3634	2336
4	313	9	5090	4503
5	414	11	3539	5172
6	260	27	5780	6503
7	152	1	4684	4596
8	235	6	1175	1363
9	151	10	2185	1092
10	184	5	3150	3281
11	255	8	6274	5294
12	248	8	4747	4871
13	250	13	6833	3833
14	288	7	9856	5529
15	43	1	1776	1242
16	60	2	1700	1300
17	307	4	8928	6696
$\bar{x}$	214	8	5042	4038
$\pm s \bar{x}$	23	1,6	655	466

Die Aktivität der GPT, GOT, LDH, MDH in der quergestreiften

Muskulatur

Musculus pectoralis major

(angegeben in WE /mgN)

Nr.	GOT	GPT	LDH	MDH
1	1939	251	6870	8856
2	2857	223	10714	16071
3	5429	523	7428	15714
4	745	667	2865	6189
5	3607	11	18760	18038
6	5760	346	14401	24193
7	5603	442	15803	20860
8	2130	207	9398	10025
9	2256	188	11278	8495
10	1993	151	8591	10309
11	1496	109	25510	17007
12	3795	257	23750	17857
13	2054	121	7635	6896
$\bar{x}$	3051	269	12539	13883
$\pm s_{\bar{x}}$	460	51	1883	1593

Tab.: 21

Paarweiser Vergleich der Fermentwerte zwischen
Corpus normal und Cervix normal (nach Tab. 14
und 15 Nr. 1 - 13).

	t	P
GOT	3,71	0,001
GPT	2,98	0,01
LDH	3,98	0,01
MDH	6,17	0,001

Tab.: 22

Vergleich der LDH-Werte zwischen Isthmus-Gravi-
dität, - Cervix normal und - Corpus normal.

	$\bar{x}$	$\pm s_{\bar{x}}$	Vergleich zwischen	t	P
1. Isthmus Gravidität	5042 WE	655 WE	1 u. 2	3,2	0,01 - 0,001
2. Cervix normal	2586 WE	192 WE			
3. Corpus normal	3800 WE	377 WE	1 u. 3	1,6	0,10

Tab.: 23

Ein Ergebnis ist als signifikant zu betrachten,
wenn $P < 0,05$ ist (siehe Seite 42).

6.) Diskussion der Ergebnisse.

Die geführten Untersuchungen erfolgten an Organhomogenaten der Uteruswand und des Musculus pectoralis major. Trotz der groben Trennung der untersuchten Organproben von Bindegewebe oder Schleimhaut und Perimetrium gelang zur Untersuchung ein Mischgewebe an parenchymatösen und mesenchymalen Elementen in verschiedenen Relationen. Die erlangten Ergebnisse können deshalb nur als Durchschnittswerte für die differenten Zelltypen der untersuchten Organe gelten.

(Über die verschiedenen Relationen des Parenchym und Mesenchym in der Uteruswand und im Musculus pectoralis major siehe Tab. Nr. 11).

Als Bezugswert wurde in dieser Arbeit der Stickstoffgehalt der untersuchten Homogenate verwendet. Ein zufriedenstellender Bezugswert bei Homogenat-Untersuchungen fehlt noch bis heute. Das Beziehen der Aktivität auf das Trocken- oder Feuchtgewicht der Organe wurde wegen der großen Schwankungsbreite dieser Bezugswerte in dieser Arbeit nicht angewandt.

Im normalen Uterusgewebe konnte das nebenstehende Enzymverteilungsbild erhoben werden, (siehe Abbildung Nr. 6). Am niedrigsten lag die Aktivität der GPT. Es folgte die

Das Verhalten der GPT, GOT, LDH, MDH in der normalen Uterusmuskulatur
(Mittelwerte 3 Proben in WRÓBLEWSKI-Einheiten/100 µl)

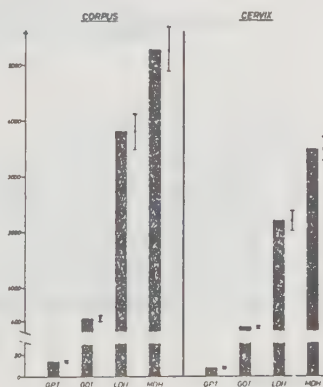


Abb.: 6

der GOT, während die der LDH und MDH wesentlich höhere Werte aufwiesen. Dieses Verteilungsbild entspricht auch den durch SCHMIDT u. SCHMIDT (156) gefundenen Werten (siehe auch Tab. Nr. 5). Beim Vergleich der Werte im Corpus und Cervix uteri liegen die gesamten Werte im Cervix signifikant niedriger als im Corpus (siehe Abb. Nr. 7, 8, 9 u. 10 und Tab. 22).

Die GOT-Aktivität in der glatten und quergestreiften Muskulatur
(Mittelwerte angegeben in $\mu\text{MOLE URSAT-Einheiten} / \text{mg N.}$)

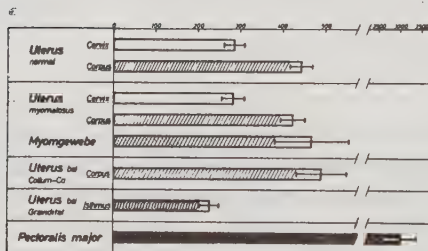


Abb.: 7

Die GPT-Aktivität in der glatten und quergestreiften Muskulatur
(Mittelwerte angegeben in $\mu\text{MOLE URSAT-Einheiten} / \text{mg N.}$)

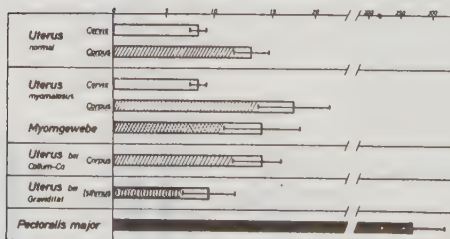


Abb.: 8

Die LDH-Aktivität in der glatten und quergestreiften Muskulatur
(Mittelwerte angegeben in WODBLEY-SKE-Einheiten / mg H)

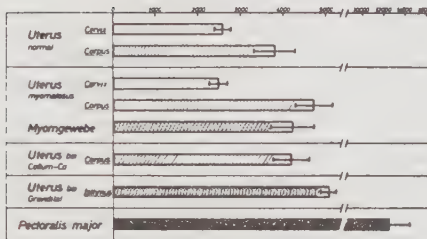


Abb.: 9

Die MDH-Aktivität in der glatten und quergestreiften Muskulatur
(Mittelwerte angegeben in WODBLEY-SKE-Einheiten / mg H)

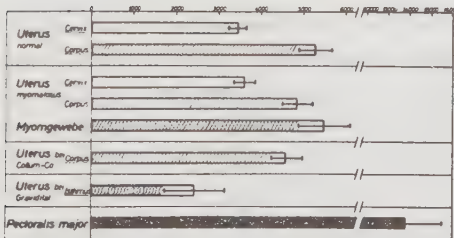


Abb.: 10

STRAUSS (174) konnte in seiner Arbeit zeigen, daß das volumetrische Gehalt der Uteruswand und der Cervixwand an Muskel- und Bindegewebe-massen sehr verschieden ist (siehe Tab. Nr. 11). Die Cervixwand enthält bedeutend mehr bindege-webige Elemente, was mit ihrer geringeren

enzymatischen Aktivität in Zusammenhang stehen dürfte. Auch andere Organe, die in ihrer Struktur aus verschiedenen Elementen gebaut sind, verhalten sich ähnlich. So ist die Enzymaktivität in der grauen Substanz des Großhirns bedeutend höher als diejenigen der weißen Substanzen (156 u. 176). Organe höheren Parenchymgehaltes scheinen höhere Enzym-Aktivität zu entfalten als Organe mit höheren Mesechymgehalt, dazu (siehe Tab. Nr. 5, Abb. Nr. 11 u. 12). Daß die mesechymalen Elemente keine wesentliche Rolle in der Bildung von Enzymmuster der Leber spielen, konnten SCHMIDT u. Mitarb. (161) bei zirrhotischer Erkrankung der Leber zeigen.

Auch DANESINO u. Mitarb. (37, 38 u. 40) wiesen schon in ihren Arbeiten auf die verschiedene Enzym-Aktivitäten in den verschiedenen Teilen der Gebärmutterwand hin, die im Einklang mit den in dieser Arbeit gefundenen Werte stehen.

Die Untersuchungen an Myomgeweben, die eigentlich Fibromyome darstellen, zeigten erhebliche höhere Streubreiten als die Untersuchungen an anderen Geweben, was ebenfalls eine Spiegelung der verschiedenen Muskel- und Bindegeweberelationen bei den verschiedentlich entnommenen Geweben darstellt. Eine auffällige Steigerung oder Erniedrigung der Ferment-Aktivitäten in den untersuchten Myomproben konnte nicht festgestellt werden.

Ein Vergleich der Ergebnisse der Ferment-Aktivität im normalen Uterus und Uterus myomatosus zeigen keine wesentliche Unterschiede im Corpus sowohl auch im Cervix, was auch mit der ruhigen Ferment-Aktivität in den Myomen selbst im Einklang steht.

Auffällig ist das Ergebnis, daß auch bei Ca-Colli keine wesentliche Änderung der Ferment-Aktivitäten im Corpus gegenüber den Normalwerten besteht, (siehe Abb. Nr. 7 - 10). Untersuchungen an Ca.-Gewebe im Collum uteri (CAMURRI 27) zeigten deutliche Transaminasen- und LDH-Erhöhung gegenüber dem normalen Gewebe. Untersuchungen an anderen Malignomen (CORRIDORI 33) ergaben ebenfalls eine deutliche Zunahme der LDH-Aktivität in dem neoplastischen Gewebe. Auch Vergleichsuntersuchungen zwischen Tumorgeweben und Normalgeweben an der Maus (MEISTER 118) ergaben ähnliche Ergebnisse. Andere Untersuchungen (WEISLMANN 182 u. MERTEN 121) zeigten eine deutliche Erhöhung der LDH-Aktivität im Plasma Krebskranker.

Nach den geschilderten Ergebnissen scheint es um so mehr verwunderlich, daß das Malignom im Bereich der Cervix das übrige Uterusgewebe in seiner Ferment-Aktivität nicht beeinflusst.

Bei weiterer Gegenüberstellung der gefundenen Werte ist eine signifikante LDH-Aktivitäts-Erhöhung im schwangeren Uterus-Isthmusgebiet gegenüber der normalen Cervix-LDH-Aktivität bemerkenswert. Da die Untersuchungen im Isthmusgebiet erfolgten (wegen der gefahrlosen Biopsie während des Kaiserschnitts) sind Vergleiche nicht ohne weiteres möglich. Es ist jedoch anzunehmen, daß die Werte im Corpus noch höher liegen dürften, entsprechend der vorhin genannten Relation zwischen Corpus und Cervix in normalen Uteri.

Ein Anstieg der Fermente im graviden Uterus könnte möglicherweise mit der Vermehrung der Östrogene in Beziehung stehen. Eine klare Vorstellung über die Wirkungsweise und die

Beziehung zwischen Hormonen und Enzymen besteht heute noch nicht. Es wäre außerhalb des Zieles dieser Arbeit, alle die schon heute existierenden Theorien zu beschreiben. Es ist jedoch nicht anzunehmen, daß alle die verschiedenen strukturierten Hormone über den gleichen Wirkungsmechanismus zur Wirkung kommen. Ein deutlicher Zusammenhang zwischen Hormonen und Enzymen konnten KNOX u. AUERBACH (92) zeigen. Durch Cortison-Injektion konnte die Menge der Tryptophan-Pyrrolase der Rattenleber gesteigert werden. Ebenso konnte MIYABO (123) einen Anstieg der Transaminasen in der Leber durch Cortison zeigen. Umgekehrt führte Adrenalectomie zu einem Abfall der Transaminasen-Aktivität. Sowohl Östrogene wie auch Androgene scheinen auf verschiedene Enzymsysteme einen Einfluß zu entfalten. Gabe von Oestradiol an kastrierte Ratten bewirkte einen Anstieg der LDH-DPNH-System-Aktivität (BEVER 11) und der Glukose-6-Phosphat-Aktivität (SCOTT u. LISI 165) im Myometrium des Uterus. Androgengaben an kastrierte Meerschweinchen (93) bewirkte eine Zunahme der Transaminasen-Aktivität im Temporalmuskel, die dem Muskelzuwachs proportional waren. Alle diese Versuche zeigen, daß eine Beeinflussung, ob direkt oder indirekt, von bestimmten Enzymen durch bestimmte Hormone besteht. Ob dies auch für die in dieser Arbeit gefundene erhöhte LDH-Aktivität im schwangeren Uterus gilt, bedarf der weiteren Klärung.

Die gefundenen Aktivitätswerte für den Musculus pectoralis major bewegen sich in der gleichen Größenordnung wie die von SCHLIDT u. SCHLIDT (156) angegebenen Werte in der quergestreiften Muskulatur (siehe Tab. Nr. 5). Bei der Gegenüberstellung der gefundenen Ferment-Aktivität

in der Corpuswand und im Musculus pectoralis major ist festzustellen, daß die Werte im Musculus pectoralis major für LDH viermal, für MDH ca. dreimal, für GOT siebenmal und für GPT zwanzigmal höher liegen, als diejenigen im Corpus uteri. Dies dürfte zum Teil auf den unterschiedlichen Volumanteil an Bindegewebe beider Organe, zum anderen Teil auf die erhebliche unterschiedliche Stoffwechselintensität in beiden Organen zurückzuführen sein. Eine signifikante Fermenterhöhung bei stark arbeitenden Muskeln konnte FLODLARKE (52), wie eingangs schon erwähnt, feststellen, (siehe Seite 12).

Ein Vergleich der im Uterus gefundenen Enzymwerte der LDH, MDH, GPT und GOT mit denen in der Literatur beschriebenen Werten in anderen Geweben (siehe Abb. Nr. 11 u. 12) ergibt, daß die Uteruswand zu den fermentarmsten Geweben gehört.

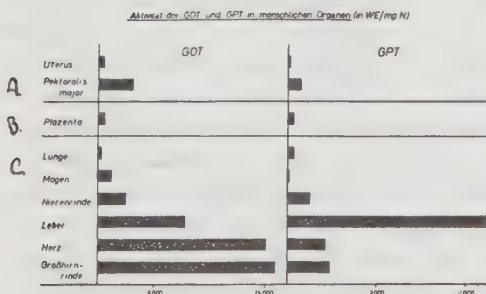


Abb.: 11

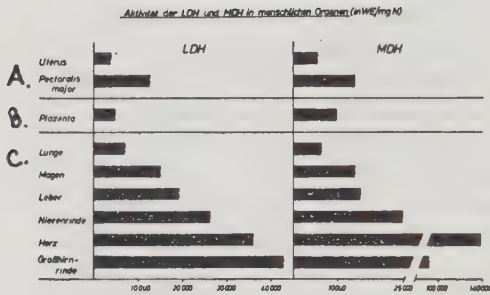


Abb.: 12

- A) Eigene Untersuchungen
- B) Nach STARK u. OWEISS (170)
- C) Nach SCHMIDT u. SCHMIDT (156)

Die gefundenen Werte liegen erheblich niedriger als die Werte in der Herzmuskulatur und in der Leber. Auch die gefundenen Werte in der Plazenta STARK u. OWEISS (170) scheinen geringgradig höher zu liegen. Im Hinblick auf diese Befunde kann man den Schluß ziehen, daß im Allgemeinen bei Fermentsteigerungen im Serum während der Schwangerschaft diese nicht aus dem Uterus stammen dürften, sondern aus einem der fermentreichen Organe wie Leber oder Herz. Inwieweit die gelegentlich intra oder post partum erhöhten Serumfermente auf Abgabe der Enzyme aus der

Uterusmuskulatur infolge von Kontraktions-
prozeßen bzw. der Involution zurückzuführen
sind, muß man zunächst dahingestellt sein
lassen.

7.) Zusammenfassung.

In 112 Muskelproben des Uterus sowie 13 Proben des Muskulus pectoralis major wurde die Ferment-Aktivität der GOT, GPT, LDH und MDH mit dem optisch-enzymatischen Test bestimmt.

Im normalen Uterusgewebe konnte das folgende Enzymverteilungsbild erhoben werden:

Am niedrigsten lag die Aktivität der GPT, dann folgte die der GOT, während LDH und MDH wesentlich höhere Werte aufwiesen. In allen Proben war die Aktivität im Corpus uteri signifikant höher als in dem Cervix uteri.

Die Werte im Pectoralis major lagen im allgemeinen 3 - 20 mal höher als im Uterusgewebe.

Die zusätzlich beim Uterus myomatosus, im Col-um-Carcinom sowie in der Schwangerschaft gefundenen Aktivitäten wiesen keinen deutlichen Unterschied zu dem normalen Uterusgewebe auf. Lediglich bei der LDH im schwangeren Uterus-Isthmusgebiet fand sich eine signifikant erhöhte Zunahme der Ferment-Aktivität gegenüber derjenigen im normalen Cervixgewebe.

Die gefundenen Aktivitätswerte in der Uteruswand liegen gegenüber anderen Geweben verhältnismäßig niedrig, so daß man das Uterusgewebe zu den fermentärmsten Geweben im menschlichen Körper rechnen kann.

Auf mögliche Beziehung zwischen Ferment-Aktivität und hormonale Beeinflussung wird hingewiesen.

- 1.) ABDERHALDEN, R.; Klinische Enzymologie. Die Fermente in der Pathogenese, Diagnostik und Therapie. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1958
- 2.) AMELUNG, D.; Untersuchungen zur Größe der Eliminationsgeschwindigkeit von Fermenten aus dem Kaninchen-Serum.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 318: 219 (1960)
- 3.) AMELUNG, D. u. HORN, H.D.; Fermentaktivitäts-Bestimmungen im Serum beim Herzinfarkt.
Dtsch. Med. Wschr. 81: 1701 (1956)
- 4.) AMELUNG, D., HORN, H.D. u. SCHRODER, E.; Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der Ferment-Elimination aus dem Serum.
Klin. Wschr. 36: 963 (1958)
- 5.) ASHITAKA, Y., NAKAMURA, K., SUGANO, M., KATSURA, S., TAKEMURA, T. and TERAYAMA, Y.; Activity of serum transaminases in uterine cancer and pregnancy.
J. Jap. obstet. gynaec. Soc. 4: 255-261 (1957) - Ber. ges. Gynäk. Geburtsh. 66: 213.
- 6.) BAIER, H. u. MÜLLER, E.; Zur Frage der Serumentzymaktivitätsänderungen bei vegetativer Gesamtschaltung.
Klin. Wschr. 37: 598 (1959)
- 7.) BAJUSZ, E. u. KÜVARY; Plasma (Milano) 2: 615 (1955)
- 8.) BATELLI, F. u. STERN, L.; Biochem. Z. 31: 478 (1911)
- 9.) BEISENHERZ u. Mitarb.; Zschr. Naturforschg. 83: 555 (1953) - Zit. n. Leuthardt (108) S. 292
- 10.) BERGMAYER, H.U.; Methoden der Enzymatischen Analysen, Weinheim/Bergstr. (1962)
- 11.) BEVER, A.T., VELARD, T. and HISAW, L.; Action of estrogens on lactic dehydrogenase-DPNH oxidase system of rat uterus.
Endocrinology 58: 512-522 (1956) - Ber. ges. Gynäk. Geburtsh. 60: 193
- 12.) BEYREDER, J., RETTENBACHER-DÄUBNER, H.; Klinische Erfahrungen mit dem Fermentnachweis im Serum.
Wiener klin. Wschr. 71: 686 (1959)
- 13.) BÖHMIG, J.J., HIERSCHE, H.-D. u. DE ROSA, R.; Der Einfluss akuter kreislaufbedingter Nekrosen auf die Transaminasen.
Virchows Arch. path. Anat. 334: 489-502 (1961)

- 14.) BOEHRINGER-Biochemica; Allgemeines zur Ausführung enzymatischer Testmethoden.
 SGOT-Test, Bestimmung der Aktivität der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase im Serum (UV-Test mit DFNH).
 SGPT-Test, Bestimmung der Aktivität der Glutamat-Pyruvat-Transaminase im Serum (UV-Test mit DFNH).
 LDH-Test, Bestimmung der Aktivität der Lactat-Dehydrogenase im Serum (UV-Test mit DFNH).
 MDH-Test, Bestimmung der Aktivität der Malt-Dehydrogenase im Serum (UV-Test mit DFNH).
 Biochemica "Boehringer", C.F. Boehringer & Söhne GmbH, Mannheim 1962.
- 15.) BOMPIANI, A.; Attività glutamico-ossalacetico transaminasica del siero nella donna gravida, partoriente e puerpera.
 Ann. Ostet. Ginec. 78: 705 (1956)
- 16.) BORGLIN, N.E.; Serum transaminase activity in uncomplicated and complicated pregnancy and in newborns.
 J. clin. Endocr. 18: 872 (1958)
- 17.) BORGLIN, N.E.; SGO-T and SGP-T in toxemia of pregnancy.
 J. clin. Endocr. 19: 425 (1959)
- 18.) BRAUNSTEIN, A.E. u. KRITZMANN, M.G.; Über den Ab- und Aufbau von Aminosäuren durch Umaminierung.
 Enzymologia 2: 129 (1937)
- 19.) BRODY, S.; Serum lactic dehydrogenase activity during human pregnancy.
 Acta endocr. (Abh.) 25: 101 (1957)
- 20.) BRUNS, F.H.; Biochem. Z. 325: 156 (1954) - Zit. n. Biochem. "Boehringer" (14)
- 21.) BRUNS, F.H., BROSSWITZ, E., DEINEMANN, H., HORN, HD. u. NOLTMANN, E.; Studien über die Ursachen des Enzymverlustes der geschädigten Zelle.
 Klin. Wschr. 39: 342-346 (1961)
- 22.) BÜCHER, Th.; Z. Naturforschg. 8B: 555 (1953) - Zit. n. Bergreyer (10) S. 33
- 23.) BÜCHER, Th. u. BAUM, P.; Über den Plasmaspiegel von Stoffwechsel-Fermenten.
 Dtsch. Kongr. f. ärztl. Fortbildung, Berlin 1958
- 24.) BÜCHER, Th., SCHMIDT, E. u. SCHMIDT, F.W.; Serum patterns of "Key-pathway" enzymes.
 9th Middle East Med. Ass., Beirut 1959

- 25.) CAMURRI, M., BATTAGLIA, G.B., DE LAURENTIIS, G., GERLI, P.; Modificazioni quantitative delle attività transaminasiche, aldolasica e lattico-deidrogenasica presentate dall'endometrio umano nel corso del ciclo mestruale.
Bull. Soc. roy. belgè Gynéc. Obstét. 30: 659-669 (1960) - Ber. ges. Gynäk. 75,76: 133 (1961)
- 26.) CANDURA, F., LOVOTTI, A.; La transaminasi glutamico - ossalacetica nella gravidanza fisiologica, nel travaglio di parto, nel puerperio recente e in alcune neoplasie dell'apparato genitale femminile.
Riv. Ostet. Ginec. 39: 319 (1957)
- 27.) CAMURRI, M., RIO, F., TROPEA, P.F.; Attività transaminasiche, aldolasica e lattico-deidrogenasica in tessuti neoplastici dell'utero.
Riv. Ostet. Ginec. 14: 745-752 (1959) - Ber. ges. Gynäk. 71,72: 27 (1960)
- 28.) CHINSKY, M., SHMAGRANOFF, G.L., SHERRY, S.; Serum transaminase activity, observation in large group of partients.
J. Lab. clin. Med. 47: 108 (1956)
- 29.) CLAUDE, B.; Die Einflüsse von Narkose und Operationen auf die Fermentaktivitäten der GOT, GPT, LDH und MDH im Serum. Inaugural-Dissertation, Mainz 1963
- 30.) COHEN, P.P.; Transaminases, herausgegeb. v. Sumner, J. and Myrbäck: "The Enzyme".
New York, Academic Press Inc., 1951, vol. 1, Par 2, p. 1040
- 31.) COHEN, P.P., HEKHUIS, G.L.; Transamination in tumors, fetal tissues and regenerating liver.
Cancer Res. 1: 620, (1941)
- 32.) COOPER, J., SHERE, P.A.; TABACHNIK, M., RACKER, E.; Arch. Biochem. Biophysics 74: 306 (1958) - Zit. n. Biochem. "Boehringer" (14)
- 33.) COPE, F.W., POLIS, B.D.; Increased Plasma Glutamic-Oxalacetic Transaminase activity in monkeys due to nonspecific stress effect.
J. Aviation Med. 30: 90 (1959)
- 33.) CORRIDORI, F., CREMONA, T., TAGLIABUE, G.; Glutamic oxalacetic transaminase and lactic dehydrogenase activities in brain tumour homogenates.
J. of Neurochem. 6: 142-145 (1960-61)
- 34.) CRETIVUS, K., JAISLE, F.; Der Uterusmuskel und sein spezifischer molekularer Aufbau am Beispiel von Enzymuntersuchungen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 22: 964-968 (1962)

- 35.) CRISP, W.E., MIESFIELD, R.L., FRAJOLA, W.J.; SGOT in toxemia of pregnancy.
Obstet. and Gynec. 13: 487 (1959)
- 36.) CURZEN, P.; Variations in the enzyme histochemistry of the placenta.
J. Obstet. gynaec. of the British Commonwealth (1964)
- 37.) DANESINO, V., FRIGERI, E., BOCCHINI, V.; Presenza di attività transaminasiche nell'utero umano.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 35: 1602-1603 (1959)
- 38.) DANESINO, V., FRIGERI, E., RODOLICO, R.; Presenza e distribuzione di attività transaminasiche nell'utero umano a termine di gravidanza in travaglio.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 35: 1603-1604 (1959)
- 39.) DANESINO, V., PETTE, L., BOCCHINI, V.; Attività transaminasiche nell'utero die cavia.
Archivio di Ostetricia E Ginecologia 66: 700-705 (1961)
- 40.) DANESINO, V., FRIGERI, E., BOCCHINI, V.; Attività transaminasiche nel miometrio umano.
Flrch. Ostet. Gynec. 64 (1959)
- 41.) DECKER, L.E., RAU, E.M.; Multiple forms of glutamic oxalacetic transaminase in tissues.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 112: 144 (1963)
- 42.) DENNIS, P., HEIMBACK, M.D., ANTHONY, P., PREZYNA, MD.; Lactic dehydrogenase in pregnancy and the puerperium.
Am. J. of Obstet. and Gynec. 79,1: 108-112 (1960)
- 43.) DOCUMENTA GEIGY, Wissenschaftliche Tabellen.
J. R. Geigy A.G., Basel, 1955 S. 27-44
- 44.) DUBACH, U.C. u. STAMM, H.O.; Transaminasebestimmungen in der Geburtshilfe.
Arch. Gynäk. 190: 394 (1958)
- 45.) DUNN, M., MARTINS, J., REISSMANN, K.R.; The disappearance rate of glutamic oxalacetic transaminase from the cirulation and its distribution in the body's fluid compartements and secretions.
J. Lab. clin. Med. 51: 259 (1958)
- 46.) ENGLHARDT-GÖLKE, A., LÖBEL, R., SEITZ, W., WOLLER, J.; Über das Verhalten und die Herkunft glykolytischer Serumenzyme beim Menschen und ihre diagnostische Bedeutung.
Klin. Wschr. 36: 462 (1958)

- 48.) von FELLENBERG, R., EPPENBERGER, H., AEBI, H.;
Das glykolytische Enzymmuster von Leber, Niere,
Skelettmuskel, Herzmuskel und Großhirn bei Ratten
und Mäusen.
Biochem. Z. 336: 334-350 (1962)
- 49.) FERRARIO, E., FUMAGALLI, E.; Neoplasie dell'apparato
genitale femminile e transaminasemia glutammico-
ossalacetica.
Riv. Ostet. Ginec. prat. 42: 378-386 (1960) - Ber.
ges. Gynäk. 73,74: 48 (1961)
- 50.) FERABOLI, M.; La latticodeidrogenasi in ginecologia.
Quad. Clin. Ostet. Ginec. 15: 349-357 (1960) - Ber.
ges. Gynäk. 71,72: 270 (1960)
- 51.) FLEISCHER, G.A., WAKIM, K.G.; Transaminase in canine
serum and cerebrospinal fluid after carbon tetrachlorid
poisoning and injections of transaminase concentrates.
Proc. Staff. Med. Mayo clin. 31: 640 (1956)
- 52.) FLODMARK, S., JUNGNER, G., PETERSEN, I.; Transaminase
activity in normal and denervated skeletal muscle in
rabbits.
Act. Physiol. Scand. 47: 52 (1959)
- 53.) FILIPPA, G.; Die diagnostische Bedeutung der Glutamat-
Dehydrogenase-Aktivität im Serum.
Enzymol. biol. clin. 3: 97-128 (1963)
- 54.) FIOCCHI, E., ONETTI, L.; Sul contenuto in transaminasi
glutammico-ossalacetica e glutammico-piruvica del
liquido amniotico normale e patologico (polidramnios).
Ann. Ostet. Ginec. 82: 279-284 (1960) - Ber. ges.
Gynäk. 73,74: 85 (1961).
- 55.) FRIEDMANN, M.M., LAPAN, B.; Zit. nach Romalis u. Claman
Am. J. Obstet. Gynec. 82: 132 (1961)
- 56.) GEKANSKI, A., KOKOT, F.; The study on the glutamino-
oxalico-acetic transaminase, glutamino-pyruvic trans-
aminase, lactic dehydrogenase and cholinesterase levels
in the mother's blood and in the cord blood during the
normal pregnancy and in pregnancy complicated with the
preeclampsia.
Ginek. pol. 32: 565-572 (1961) - Ber. ges. Gynäk.
77,78: 280 (1962)
- 57.) GERLACH, U.; Pathologischer Übertritt von Sorbit-
Dehydrogenase im Blutserum bei Leberkrankheiten.
Klin. Wschr. 35: 1144 (1957)
- 58.) GERLACH, U.; Zit. nach Biochem. "Böhringer" (14)
Klin. Wschr. 35: 1145 (1957)

- 59.) GERLACH, U.; Zur klinischen Bedeutung der Aktivitäts-Messung von Sorbit-Dehydrogenase.
Klin. Wschr. 37: 93 (1959)
- 60.) GERLACH, U.; Enzymaktivität des Serums im akuten Syndrom.
Med. Welt 16: 880-884 (1961)
- 61.) GLENDENING, M.B., COHEN, A.M., PAGE, E.W.; Influence of pyridoxine on transaminase activity of human placenta maternal and fetal blood.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 90: 25-28 (1955)
- 62.) GUTMAN, A.B. u. GUTMAN, E.B.;
J. Klin. Invest 17: 473 (1938)
- 63.) HAGERMANN, D.D., WELLINGTON, F.M.; Serum lactic dehydrogenase activity during pregnancy and in the newborn.
Amer. J. Obstet. Gynec. 77: 348 (1959)
- 64.) HAUSS, W.H., GERLACH, U., SCHÜRMEYER, E.; Über die Pathogenese und die klinische Bedeutung der Hyperfermentämie.
Dtsch. med. Wschr. 83: 1310 (1958)
- 65.) HAUSS, W.H., LEPELTMANN, H.J.; Über Änderung von Fermentaktivitäten im Serum als Ausdruck einer unspezifischen Reaktion des Organismus. I. Mitteilung.
Klin. Wschr. 35: 65 (1957)
- 66.) HAUSS, W.H., LEPELTMANN, H.J.; Über Änderung von Fermentaktivitäten in der Leber als Ausdruck einer unspezifischen Reaktion des Organismus. II. Mitteilung.
Klin. Wschr. 35: 71 (1957)
- 67.) HAUSS, W.H., LEPELTMANN, H.J., PLÄNITZ, H.; Über Schwankungen von Fermentaktivitäten in der Leber bei experimentellen Eingriffen und bei Infektionskrankheiten.
Klin. Wschr. 35: 957 (1957)
- 68.) HAUSS, W.H., RITTER, S.; Über Fermentbestimmungen im Serum von Krebskranken vor und während der Behandlung mit Röntgenstrahlen und Cytostatica.
Mitteilungsdienst d. Gesellsch. z. Bekämpfung d. Krebskrankheiten 2: 1 (1959)
- 69.) NEIMBACK, D.P., PREZYNA, A.P.; Lactic dehydrogenase in pregnancy and the puerperium.
Amer. Obstet. Gynec. 79: 108 (1960)
- 70.) HERBENER, G., ATKINSON, W.B.; Amount and distribution of amylophosphorylase in uterus of the rat.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 100: 736-737 (1959)

- 71.) HESS, B.;
Ann. N.Y. Acad. Sci. 75: 292 (1958) - Zit. n.
Hess. (76) S. 1083
- 72.) HESS, B.; Serumfermente als Indikator zellulärer
Funktionen. In: Struktur und Stoffwechsel des Herz-
muskels.
Von Hauss u. Losse, S. 128. Stuttgart: Georg Thieme
1959
- 73.) HESS, B.; Enzymdiagnostic beim Myocardinfarkt.
Med. Welt 243 (1962)
- 74.) HESS, B., GMEH, E.; Über die Milchsäuredehydrogenase
im menschlichen Serum.
Klin. Wschr. 33: 91 (1955)
- 75.) HESS, B., RAFTOPOULOU, R.; Über die Apfelsäuredehy-
drogenase im menschlichen Serum im Liquor cere-
brospinalis und andere Körperflüssigkeiten.
Dtsch. Arch. klin. Med. 204: 97 (1957)
- 76.) HESS, B., WALTER, S.-I.; Über das Protein der
Lactatdehydrogenase im menschlichen Serum und
Gewebe.
Klin. Wschr. 38: 1080 (1960)
- 77.) HEYCK, H., LAUDAHN, G., LÜDERS, C.J.; Ferment-
aktivitätsbestimmungen in der gesunden menschlichen
Muskulatur und bei Myopathien.
Klin. Wschr. 41: 500 (1963)
- 78.) HILL, B.R.;
Ann. N.Y. Acad. Sci. 75: 304 (1958)
- 79.) HILL, B.R., LEVI, C.; Elevation of a serum compo-
nent in neoplastic disease.
Cancer Res. 14: 513 (1959)
- 80.) HOLZER et al.;
Biochem. Z. 326: 451 (1955) - Zit. n. Biochemica
"Boehringer" (14)
- 81.) HORN, H.D. u. AMELUNG, D.; Die Bedeutung von
Transaminasen- und Milchsäuredehydrogenase-Be-
stimmungen im Serum bei Lebererkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 82: 619 (1957)
- 82.) HOSEMANN, H.; Die Grundlagen der statistischen
Methoden für Mediziner und Biologen.
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1949
- 83.) IANNIRUBERTO, A.; Lattività transaminasica glutam-
ico-ossalacetica nell liquido cerebrospinale di
neonati in condizioni fisiologiche e patologiche.
Arch. Ostet. Gynec. 66: 363-371 (1961)

- 84.) JERKINS, W.T., YPHANTIS, D.A., SIZER, I.W.; Glutamic aspartic transaminase.
J. biol. chem. 234.1: 56-57 (1959)
- 85.) JÜTTING, G.; Die oestradiol - 17 β -Dehydrogenase des Myometrium.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 22: 973-975 (1962)
- 86.) KALLMANN, S.M., LÖWENSTEIN, J.M.; The effect of estrogens on the uptake of albumin and electrolytes by the rat uterus.
J. Pharmacol. 122: 163 (1958)
- 87.) KARLSEN, A., WRÓBLEWSKI, F., LA DUE, J.S.; Transaminase activity in human blood.
J. clin. Invest. 34: 126 (1955)
- 88.) KARLSEN, A., WRÓBLEWSKI, F., LA DUE, J.S.;
Clin. Res. Proc. 1: 90 (1953)
- 89.) KLAUS, D.;
Klin. Wschr. 36: 207 (1958) - Zit. n. Amelung,
Klin. Wschr. 36 S. 967
- 90.) KNUTSON, R.G., CORNATZER, W.E., MOORE, J.H., NELSON, W.E.; LDH and GOT-activities in normal pregnancy.
J. Lab. clin. Med. 51: 773 (1958)
- 91.) KNOOP, F.;
Ztschr. f. physiol. chem. 67: 489 (1910) - Zit. n. Richterich (143)
- 92.) KNOX, W.E. u. AUERBACH, V.H.;
J. Biol. Chem. 214: 307 (1955) - Zit. n. Villee (180) S. 173
- 93.) KOCHIAN, C.D., ENDAL, B.B.; Influence of androgens on transaminase activities of different tissues.
Am. J. Physiol. 186: 460 (1956)
- 94.) KOLLER, S.; Grafische Tafeln zur Beurteilung stat. Zahlen, Darmstadt 1953
- 95.) KOTASEK, A., FABIANOVA, J.; Activity of serum transaminases in healthy pregnant and in women with late toxemia.
Csl. Gynec. 27/41: 66-69 (1962) - Ber. ges. Gynäk. 79.80: 80 (1962/63)
- 96.) KUELI, F.; Transaminase, Milchsäuredehydrogenase und alkalische Phosphatase in der Spätschwangerschaft.
Gynäkologia (Basel) 151: 72-74 (1961)

- 97.) KUBLI, F.; Die Serum-Milchsäuredehydrogenase in der Spätschwangerschaft und unter der Geburt.
Arch. Gynäk. 194: 406-412 (1961)
- 98.) KUBLI, F.; Serumfermentuntersuchungen bei Toxikose Transaminase (GOT) und Milchsäuredehydrogenase (LDH).
Arch. Gynäk. 194: 415-424 (1961)
- 99.) KUBLI, F.; Fermentuntersuchungen im Fruchtwasser.
Zbl. Gynäk. 29: 1151-1158 (1961)
- 100.) KYANK, H.; Die Fermente in der normalen und Toxikoseplacenta.
Gynäcologia (Basel) 145: 145 (1958)
- 101.) LA DUE, J.S., WROBLEWSKI, F.; The significance of the SGO-T activity following acute myocardial infarction.
Circulation 11: 871 (1955)
- 102.) LA DUE, J.S., WROBLEWSKI, F., KARMAN, A.; Serum glutamic oxalacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction.
Science 120: 497 (1954)
- 103.) LA DUE, J.S., WROBLEWSKI, F., KARMAN, A.; Serum glutamic-oxalacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction.
Science 120: 497 (1954)
- 104.) LAUDAHN, G.; Fermentaktivitäten und Konzentration von Stoffwechsel-Zwischenprodukten im Blut bei Leber- und Herzkrankheiten.
Klin. Wschr. 37: 550 (1957)
- 105.) LAUDAHN, G.; Moderne Enzymdiagnostik in der Klinik. Therapie d. Monats 10: 190 (1960)
- 106.) LEIFOLD, H., WUST, H., SCHÖN, H.; Bedeutung und Grenzen der quantitativen Fermentdiagnostik im Serum.
Dtsch. med. Wschr. 86: 1541 (1961)
- 107.) LENTA, P.M., RIEHL, M.A.; Dehydrogenase studies of tissue from normal and tumor-bearing mice.
Cancer Res. 9: 47-51 (1949)
- 108.) LEUTHARDT, F.; Lehrb. d. Physiol. Chem. Aufl. 14, Walter De Gruyter & Co-Verlag, Berlin 1959
- 109.) LINDEN-SCHMIDT, M.; Dosage quantitatif des enzymes dans l'endomètre humain pendant le cycle menstruel et l'état de gestation.
Bull. Soc. roy. belge Gynéc. Obstét. 30: 651-658 (1960) - Ber. ges. Gynäk. 25: 155 (1961)

- 110.) LINDNER, H.; Die Bedeutung der Transaminasebestimmung für die Beurteilung des therapeutischen Erfolges bei Leberkrankheiten.
Münchener Med. Wschr. 41: 1782-1786 (1959)
- 111.) LINDNER, H.; Die praktische Bedeutung der Serumtransaminasebestimmung bei Erkrankungen der Leber und der Gallenwege.
Dtsch. Med. J. 1/2: (1961)
- 112.) LINTON, E.B., MILLER, E.C.; Serum lactic dehydrogenase in pregnancy.
Amer. J. Obstet. & Gynec. 78: 11 (1959)
- 113.) LITTLE, W.S.; Serum lactic dehydrogenase in pregnancy.
Obstet. and Gynec. 13: 152 (1959)
- 114.) LOLL, H., HILSCHER, A.; Änderung der Substratkonzentration und der Enzymaktivität im Serum durch körperliche Belastung.
Ärztl. Forschg. 12: II/85 (1958)
- 115.) LÜHRS, W., NEGELEIN, E.; Über das Vorkommen von Milchsäuredehydrogenase im Serum krebserkrankter Patienten.
Klin. Wschr. 34: 148 (1956)
- 116.) MARKET, C.L., MOLLER, F.;
Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.) 45: 753 (1959) -
Zit. n. Richterich, Klin. Wschr. 39 S. 350
- 117.) MARSILI, G., PROVENZAL, A.; Attività transaminasica placentare.
Riv. Ostet. Ginec. 2: 812 (1954)
- 118.) MEISTER, A.; Lactic dehydrogenase activity of certain tumors and normal tissues.
J. of Nat. Canc. Instit. 10,2: 1263-1271 (1950)
- 119.) MENTASTI, F.; La transaminasi glutammico-ossalacetica dopo interventi ginecologici.
Menerva Ginecologica 11: 705 (1959)
- 120.) MENTASTI, F.; Il comportamento della transaminase glutammico-ossalacetica in corso di radium-trapia cinecologica.
Arch. Ostet. Ginec. 64: 867-878 (1959)
- 121.) MERTEN, R., SOLDACH, H.G.; Enzymverteilungsmuster des Glykolytischen Systems und Citronensäurecyclus im Plasma Krebserkrankter.
Klin. Wschr. 39: 222-231 (1962)

- 122.) MEYERHOF, O.;
Pflug. Arch. ges. Physiol. 175: 20 (1919) - Zit.
n. Richterich (142) S. 418
- 123.) MIYABO, S.; Studies on the role of a adrenal
cortex in the regulation of tissue transaminases.
Endocr. jap. 6: 113-118 (1959) - Berichte Phys.
218, 95
- 124.) MÖRSDORF, K.; Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transami-
nase bei lokaler Gewebsschädigung.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.
238: 125-127 (1960)
- 125.) MOLANDER, W., WROBLEWSKI, F., LA DUE, J.S.;
A study of serum transaminase in rats with
liver dysfunction.
Clin. Res. Proc. 3: 48 (1955)
- 126.) MOORE, A.E., WROBLEWSKI, F.; Lactic dehydrogenase
in tissue culture of normal transformed and milic-
nat human cell lines.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 98: 782 (1958)
- 127.) MORTON, R.K.; Methods of extraction of enzymes
from animal tissue.
Methods in Enzymology I: 25-50 (1955)
- 128.) NEEDHAM, D.L.;
Biochem. J. 24: 218 (1930) - Zit. n. Richterich
(143) S. 76
- 129.) NEILANDS, J.B.;
J. Biol. Chem. 199: 373 (1952) - Zit. n. Richterich
Klin. Wschr. 39 S. 350
- 130.) NEILANDS, J.B.;
Science 115: 143 (1952) - Zit. n. Richterich
Klin. Wschr. 39 S. 350
- 131.) NEUBAUER, O.; Über den Abbau der Aminosäuren im
gesunden und kranken Organismus.
Dtsch. Arch. klin. Med. 95: 211 (1919)
- 132.) NEUMANN, H.G., KYANK, E.; Serum-Glutamat-Oxalat-
Transaminase-Bestimmung in der normalen und
pathologischen Schwangerschaft.
Zbl. Gynäk. 83: 1909-1914 (1961)
- 133.) NISSEL-PAUL, J.S. u. BODANSKI, O.;
J. Biol. Chem. 234: 3276 (1959)
- 134.) PERSSON, B.; The transaminase content (GOT, GPT)
in the uterus, placenta, maternal and foetal blood
during normal pregnancy and labour.
Acta Soc. Med. upsalien. 65: 96-100 (1960) - Ber.
ges. Gynäk. Geburtsh. 73: 83

- 135.) PFLEIDERER, G.; Vergleich von Milchsäuredehydrogenasen verschiedenen Ursprungs.
Aus d. gemeinsamen Tagung d. deutschen u. schweizerischen physiologischen Chemiker in Basel Sept. 1957.
Angew. Chem. 70: 81 (1958)
- 136.) PFLEIDERER, G., WACHSMUTH, D.E.; Alters- und funktionsabhängige Differenzierung der Lactat-dehydrogenase menschlicher Organe.
Biochem. Z. 334: 185 (1961)
- 137.) PFLEIDERER, G., WACHSMUTH, E.D.; Die Heterogenität der Lactat-dehydrogenase in Entwicklungsgeschichte und Pathologie des Menschen.
Klin. Wschr. 39: 352-354 (1961)
- 138.) FLAGEMANN, P.G.W., GREGORY, K.F. and WROBLEWSKI, F.;
J. Biol. Chem. 235: 2282 (1960)
- 139.) FLAGEMANN, P.G.W., GREGORY, K.F. and WROBLEWSKI, F.;
J. Biol. Chem. 235: 2288 (1960)
- 140.) RAINER, O.; Zur diagnostischen Bedeutung der Glutaminsäure-Oxalacetatsäure-Transaminasebestimmung im Serum.
Wiener Klin. Wschr. 71: 464 (1959)
- 141.) RICHTER, R., BURGA, A.; Lactic-dehydrogenase isoenzymes in human cancer cells and malignant effusions.
Enzymol. biol. clin. 3: 65-72 (1963)
- 142.) RICHTERICH, R.; Enzympathologie.
Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1958
- 143.) RICHTERICH, R.; Pathophysiologie u. klinische Bedeutung d. Plasma, Transaminasen, Röntgen- und Laborpraxis, XIII, 75,91,117 (1960)
- 144.) RICHTERICH, R.; Enzymdiagnostik der Leberkrankheiten.
Schweizerische Med. Wschr. 93: 1363-1367 (1963)
- 145.) RICHTERICH, R., GAUTIER, E., EGLI, W., ZUFFINGER, K., ROSSI, E.; Progressive Muskeldystrophie. I. Mitteilung. Die Heterogenität der Serum-Lactat-Dehydrogenase.
Klin. Wschr. 39: 346 (1961)
- 146.) RIMBACH, E.; Enzymologie der Geburtshilfe. (Normale und pathologische Gestation im Licht von Serumfermentuntersuchungen.)
Jena: Gustav Fischer 1960
- 147.) RIMBACH, E.; Enzymologie der Gynäkologie und Geburtshilfe.
Therapie d. Monats 4: 118 (1961)

- 148.) RIMBACH, E.; Enzymforschung in der Gynäkologie (Vortrag).
Geburtsh. u. Frauenheilk. 22: 466 (1962)
- 149.) RIMBACH, E. u. BONOW, A.; Änderungen der Transaminaseaktivität während der Schwangerschaft und im Wochenbett.
Dtsch. med. Wschr. 84: 1822-1825 (1959)
- 150.) RIMBACH, E. u. BONOW, A.; Fermentaktivitätsuntersuchungen in der Geburtshilfe.
Z. Geburtsh. Gynäk. 154: 44 (1959)
- 151.) ROMALIS, G., CLAMAN, A.D.; Serum enzymes in pregnancy.
Am. J. Obstet. and Gynec. 84: 1104-1110 (1962)
- 152.) SANTONI, G.; Verhalten der Serum-Enzyme bei weiblichen Genitalkarzinomen im Verlauf der Telekobalt-Therapie. I-Aktivität der Glutamin-Oxal-essigsäure-Transaminase.
Ann. Obstet. Gynec. 80: 387-395 (1958) - Ber. ges. Gynäk. 68: 319
- 153.) SANTONI, G.; Zit. nach Rimbach u. Bonow, Dtsch. Med. Wschr. 84: 1825 (1959)
Ann. Ostet. Gynec. 78: 718 (1956)
- 154.) SAYRE, F.W. and HILL, B.R.;
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 96: 695 (1957)
- 155.) SCHMIDT, E. u. SCHMIDT, F.W.; Zur Pathophysiologie von enzymatischen Veränderungen bei Lebererkrankungen.
Fortachr. d. Gastroenterologie 1960: 302 (1960)
- 156.) SCHMIDT, E. u. SCHMIDT, F.W.; Enzym-Muster menschlicher Gewebe.
Klin. Wschr. 38: 957 (1960)
- 157.) SCHMIDT, E. u. SCHMIDT, F.W.; Physiologische Grundlage der Leber-Enzymdiagnostik.
Bibliotheca Gastroenterologica 4: 15 (1961)
- 158.) SCHMIDT, E. u. SCHMIDT, F.W.; Über Änderungen der Substrat-Affinität von Malat-Dehydrogenasen im Serum.
Klin. Wschr. 38: 810 (1960)
- 159.) SCHMIDT, E. u. SCHMIDT, F.W.; Das Verteilungsmuster einiger Enzyme in der menschlichen Leber und seiner Veränderung unter der Zellschädigung.
Enzymol. Biol. Clin. 3: 73-79 (1963)
- 160.) SCHMIDT, E. u. SCHMIDT, F.W.; Zur Pathophysiologie von enzymatischen Veränderungen bei Leberkrankheiten.
Fortachr. d. Gastroenterologie, PP 302-329 (Urban u. Schwarzenberg) München/Berlin 1960

- 161.) SCHMIDT, E., SCHMIDT, F.W. u. WILDHIRT, E.; Aktivitäts-Bestimmungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels in der menschlichen Leber bei der akuten Hepatitis und ihrer Ausheilungszustände. Klin. Wschr. 36: 227 (1958)
- 162.) SCHMIDT, E., SCHMIDT, F.W. u. WILDHIRT, E.; Aktivitäts-Bestimmungen von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels im menschlichen Serum und in Leberpunktionen bei Lebererkrankungen. III. Klin. Wschr. 36: 280 (1958)
- 163.) SCHMIDT, E., SCHMIDT, F.W. u. WILDHIRT, E.; Ferment-Aktivitäts-Bestimmungen in der menschlichen Leber. Klin. Wschr. 37: 1221 (1959)
- 164.) SCHMIDT, E., SCHMIDT, F.W. u. WILDHIRT, E.; Zum Enzym-Muster bei posthepatitischer Hyperbilirubinämie. Klin. Wschr. 37: 1229 (1959)
- 165.) SCOTT, D.B.M., LISI, A.G.; Changes in enzymes of the uterus of the ovariectomized rat after treatment with oestradiol. Biochem. J. 77: 52-63 (1960)
- 166.) SMITH, J.J., SCHWARTZ, E.D. u. SCHWARTZ, M.K.; Lactic acid dehydrogenase during pregnancy and puerperium. Obstet. and Gynec. 13: 163 (1959)
- 167.) SOLBACH, H.-F., ENGELHARDT, A., MERTEN, R.; Unterschiede der Enzymaktivitäten in Serum und Plasma und ihre Bedeutung für klinische Enzyndiagnostik. Mitteilungsdienst d. Gesellsch. z. Bekämpfung d. Krebskrankheiten, Düsseldorf
- 168.) SOLOMON, J.B.; Lactic-dehydrogenase and malic-dehydrogenase in the developing chick embryo. Biochem. J. 70: 529-535 (1958)
- 169.) STARK, G. u. CLAUDE, B.; Der Einfluß gynäkologischer Operationen auf Glutaminsäure-Oxalat-Transaminase (GOT), Glutaminsäure-Pyruvat-Transaminase (GPT), Lactat-Dehydrogenase (LDH) und Malat-Dehydrogenase (MDH) im Serum. Klin. Wschr. 41: 1062-1066 (1963)
- 170.) STARK, H. u. OWELIS, E.; Transaminasen (GOT, GPT) und Dehydrogenasen (LDH, MDH) in normalen und pathologischen Placenten. Arch. Gynäk. 199: 124-133 (1963)
- 171.) STAVE, U.; Transaminasen und Glutaminsäuredehydrogenase in Leber, Niere und Serum während der ersten Lebenszeit. Biol. neonat. (Basel) 2: 68-78 (1960)

- 172.) STONE, M.L., LENDING, M., SLOBODY, L.B., MESTERN, J.; Glutamic oxalacetic transaminase and lactic dehydrogenase in pregnancy.
Amer. J. Obstet. and Gynec. 80: 1; 104-107 (1960)
- 173.) STRANDJORD, P.E., THOMA, K.E., WHITE, L.P.; Studie on isocitric and lactic dehydrogenase in experimental myocardial infraction.
J. Clin. Invest. 38: 2111 (1959)
- 174.) STRAUSS, G.; Histologische volumetrische Analyse des menschlichen Uterus und volumetrisch biochemische Untersuchungen seines kollagenen Bindegewebes. Habilitationsschrift, Mainz 1963
- 175.) THUNBERG, T.;
Scand. Arch. Physiol. 24: 23 (1910) - Zit. n. Bergmeyer (10) S. 775
- 176.) TYLER, H.R.; Enzyme distribution in human brain (LDH, MDH).
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 104: 79 (1960)
- 177.) VESELL, E.S. and BEARN, A.G.; Localization of lactic acid dehydrogenase activity in serum fractions.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 94: 96 (1957)
- 178.) VESELL, E.S. and BEARN, A.G.;
J. Clin. Invest. 37: 672 (1958) - Zit. n. Richterich Klin. Wschr. 39 S. 351
- 179.) VESELL, E.S. and BEARN, A.G.;
Ann. N.Y. Acad. Sci. 72: 286 (1958)
- 180.) VILLEE, C.A.; Die Beeinflussung von Enzymen in Uterus und Placenta durch Oestrogene.
Klin. Wschr. 39: 173-178 (1961)
- 181.) WACHSTEIN, M., and GUDAITIS, A.; Disturbance of vitamin B6 metabolism in pregnancy.
J. Lab. Clin. Med. 40: 550 (1952)
- 182.) WAISMAN, H.A., MONDER, C., WILLIAMS, J.N.; Fermentstudien an Leukozyten bei der Leukaemie und bei Krebskranken.
Cancer Res. 16: 344 (1956) - Dtsch. med. Wschr. 81: 1309. (1956)
- 183.) WARBURG, O. u. HUPLER, E.; Versuche mit Ascitis-Tumorzellen.
Z. Naturforschg. 7b: 193 (1953)
- 184.) WARBURG, O. u. CHRISTIAN, W.; Optischer Nachweis der Hydrierung und Dehydrierung des Fyridins in Gärungs-Co-Ferment.
Biochem. Z. 286: 81 (1936)

- 185.) WARBURG, O., GEWEHN, K. u. LANGE, G.; Über das zymophasse Verhalten von Asciteskrebszellen zur Z. Naturforschg. 96: 109 (1954)
- 186.) WEST, M. and ZIMMERMANN, H.J.; Lactic dehydrogenase und glutamic oxalacetic transaminase in normal pregnant women and newborn children. Amer. J. med. Sci. 235: 443 (1958)
- 187.) WIELAND, Th. u. PFLEIDERER, G.; Nachweis der Hetrogenität von Milchsäuredehydrogenasen verschiedenen Ursprungs durch Trägerelektrophorese. Biochem. Z. 329: 112 (1957)
- 188.) WIELAND, Th., PFLEIDERER, G. u. ORTANDREL, F.; Über die Verschiedenheit der Milchsäuredehydrogenasen. Biochem. Z. 331: 103 (1959)
- 189.) WIEME, R.J.; Behringwerk-Mitt. 34: 27 (1958)
- 190.) WIEME, R.J.; Clin. chem. Acta. 4: 46 (1959)
- 191.) WIEME, R.J.; Studies on Agar Gel Electrophoresis, Arsacia Uitgaren N.v. Brüssel 1959
- 192.) WIEME, R.J. et DEMEULENAERE, L.; Acta gastro-ent. belg. 22: 69 (1959)
- 193.) WOHLGEMUTH, J.; Biochem. Zschr. 92: 1 (1908)
- 194.) WROBLEWSKI, F.; The clinical significance of transaminase activities of serum. Am. J. of Medicine 27: 911 (1959)
- 195.) WROBLEWSKI, F., LA DUE, J.S.; Serum glutamic-oxalacetic transaminase activity as an index of liver-cell injury. Ann. Int. Med. 43: 345 (1955)
- 196.) WROBLEWSKI, F., LA DUE, J.S.; Lactic dehydrogenase activity in blood. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. (N.Y.) 90: 210 (1955)
- 197.) WROBLEWSKI, F., LA DUE, J.S.; Serum glutamic-pyruvic transaminase in hepatic disease: A Preliminary Report. Ann. Intern. Med. 45: 801 (1956)
- 198.) WROBLEWSKI, F., LA DUE, J.S.; Serum glutamic-pyruvic transaminase in cardiac and hepatic disease. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 91: 569 (1956)

- 199.) WRÓBLEWSKI, F., MANSO, C.; Effects of certain anticoagulants on serum enzyme activity. J.A.M.A. 167: 2163 (1958)
- 200.) WRÓBLEWSKI, F., JERVIS, G., LA DUE, J.S.; The diagnostic prognostic and epidemiologic significance of serum GOT alteration in acute Hepatitis. Ann. Intern. Med. 45: 782 (1956)
- 201.) WRÓBLEWSKI, F., RUEGSEGGERN, F., LA DUE, J.S.; Serum lactic dehydrogenase activity in acute transmural myocardial infarction. Science (Lanc.) 123: 1122 (1956)
- 202.) WRÓBLEWSKI, F. et al. Science (Washington) 120: 3117 (1954) - Zit. n. Bergmeyer (10) S. 33
- 203.) ZIERLER, K.L.; Muscle membrane as a dynamic structure and its permeability to aldolase. Ann. N.Y. Acad. Sci. 75: 227 (1958)
- 204.) ZIMMERMANN, H.J., WEINSTEIN, H.G.; Lactic dehydrogenase activity in human serum. J. Lab. clin. Med. 48: 607 (1956)

Lebenslauf

Am 1. Juni 1937 wurde ich Jehuda Joseph Steinbach als Sohn des Akiba Karl Steinbach und seiner Ehefrau Sidonie geb. Adler in Vercelli /Italien geboren. Meine Eltern lebten seiner Zeit in Italien und wanderten mit mir im März 1938 nach Israel aus. In den ersten Jahren lebten wir in Rischpon, einer kleinen landwirtschaftlichen Siedlung. Dort besuchte ich die ersten fünf Volksschulklassen. Nach der Übersiedlung meiner Eltern nach Herzeliyah, einer kleinen Stadt unweit von Tel-Aviv, setzte ich dort den Schulbesuch bis zur achten Klasse fort. Dann trat ich in die Oberschule ein und legte 1954 mit 17 Jahren die Reifeprüfung ab. Da ich schon damals Medizin studieren wollte, ging ich anschließend an die Universität nach Jerusalem. Dort belegte ich 2 Semester Naturwissenschaften. Auf Grund der israelischen Gesetze, wurde ich im August 1955 zum israelischen Militärdienst eingezogen. Meine Militärzeit betrug 2 1/2 Jahre, bis Februar 1958. Meine Eltern, die bereits Ende 1955 nach Deutschland zurückgekehrt waren, ließen mich nach Beendigung meiner Militärzeit zu sich kommen, um mich hier in Deutschland mein begonnenes Studium fortsetzen zu lassen.

Im Mai 1958 ließ ich mich an der Mainzer Universität immatrikulieren.

Im April 1960 absolvierte ich mit Erfolg die vor-klinischen Semester und bestand das Physikum.

Im August 1964 bestand ich das Medizinische Staatsexamen an der Mainzer Universität.

Zur Zeit befinde ich mich in der weiteren Ausbildung als Medizinalassistent.



